



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

BREVET D'INVENTION BA

N° 868.796

Classif. Internat.: C 07 D/A 61 K

Mis en lecture le:

08-01-1979

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 6 juillet 1978 à 15 h. 30**au Service de la Propriété industrielle;*

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : BOEHRINGER MANNHEIM GMBH,
Mannheim-Waldhof, (Allemagne), (R.F.A.),

repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

un brevet d'invention pour Nouveaux dérivés de 1-acyl 2-cyano-aziridine,
procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques
contenant ces composés,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée en Allemagne (République Fédérale) le 11 juillet
1977, n° P 27 31 264.7.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 8 janvier 1979.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

A. SCHURMANS

BEST AVAILABLE COPY

2139
B 71 575 MJM

DESCRIPTION

jointe à une demande de

BREVET BELGE

déposée par la société dite :

BOEHRINGER MANNHEIM GmbH

ayant pour objet: Nouveaux dérivés de 1-acyl 2-cyano-
aziridine, procédé pour leur préparation
et compositions pharmaceutiques contenant
ces composés

Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

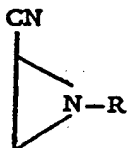
Priorité d'une demande de brevet déposée en République Fédérale allemande le 11 juillet 1977 sous le n° P 27 31 264.7

Par la suite, il a été constaté que des 1-acyl 2-cyano-aziridines ont une activité cytostatique. Après administration intraveineuse, chez le rat, de la 1-carbamoyl 2-cyano-aziridine, on a observé une forte augmentation des leucocytes et des lymphocytes, le nombre des érythrocytes étant à peu près inchangé, et aussi une multiplication nette des cellules spléniques formatrices d'anticorps (DE-OS 2 528 460). C'est pourquoi ce produit est applicable aussi comme immuno-stimulateur dans les infections dues à des germes pathogènes et à des virus. Toutefois, un grand inconvénient est l'inefficacité totale de la substance citée après administration buccale.

10. Il était donc nécessaire de trouver un médicament cancérostatique et immuno-stimulateur qui puisse, avec une efficacité égale ou accrue et une moindre toxicité, être appliqué par voie buccale.

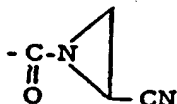
On a trouvé maintenant qu'un groupe de nouvelles 1-acyl 2-cyano-aziridines déclenchent, même appliquées par voie buccale, une leucocytose prononcée avec action immuno-stimulatrice et que par suite, ces substances
15 peuvent servir de médicaments immuno-stimulateurs.

L'invention a donc pour objet des 1-acyl 2-cyano-aziridines répondant à la formule générale :



(I)

20 dans laquelle : R est le radical $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{R}_1$, et dans ce radical : R_1 est un atome d'hydrogène, un groupe nitrile, carbamoyle, un radical alcoxycarbonyle inférieur ou acyle inférieur, un groupe cyclo-alkyle saturé ou insaturé, éventuellement substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, par un groupe nitrile, aryle, aryloxycarbonyle, alcoxyle inférieur, acyloxyle, alcoxy-
25 carbonyle inférieur portant éventuellement un groupe N,N-dialkylamino inférieur, par un groupe alkyle inférieur portant éventuellement un groupe uréido, acylarine inférieur ou acyloxyle, par un groupe amino portant carbamoyle, alcoxycarbonyle ou acyle, ou encore par le radical :



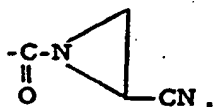
30 ou éventuellement condensé avec un noyau phényle ou pouvant contenir un pont

2

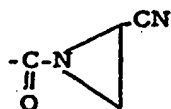
hydrocarbure de 1 à 3 atomes de carbone ou un pont oxygène, ou encore R_1 est un radical



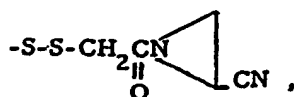
- un radical alkyle ou alcényle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 2 à 18 atomes de carbone,
- une chaîne hydrocarbure saturée ou insaturée droite ou ramifiée éventuellement substituée une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe nitrile, nitro, aryle, aryloxy, arylmercapto, un groupe hétérylmercapto éventuellement substitué, un groupe cyclo-alkyle saturé ou insaturé éventuellement ponté par 1 à 3 atomes de carbone, un groupe carbamoyl éventuellement alkylé sur l'azote, un groupe alcoxycarbonyl inférieur éventuellement substitué par un groupe N, N-dialkylamine, un groupe sulfamoyl éventuellement alkylé sur l'azote, un groupe acide carbamique éventuellement alkylé sur l'azote; R_1 peut également être un groupe acyle, acyloxy, alkylsulfonyl ou alkylsulfinyl inférieur ou un groupe alkylmercapto ou alcoxy inférieur, qui peuvent être éventuellement substitués par un groupe phényle ou par le radical



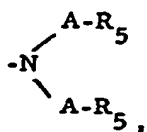
- ou un radical hétérocyclique aromatique ou non éventuellement substitué; ou le groupe :



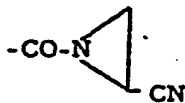
- ou un radical dialcoxyphosphoryloxy ou dialcoxyphosphonyl inférieur, ou le radical :



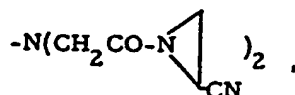
- ou un groupe



- dans lequel les radicaux $-A-R_5$ peuvent être semblables ou différents, et dans lequel A est un trait de valence, un groupe carbonyle, thiocarbonyle ou $-CO-CH_2-$ et R_5 est un atome d'hydrogène, un groupe nitrile ou aryle, un groupe alkyle ou alcényle inférieur à chaîne droite ou ramifiée une ou plusieurs fois substitué par un atome d'halogène, un groupe aryle, un radical :

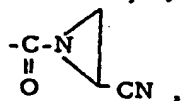


ou un radical



- un groupe alcoyle inférieur éventuellement arylé, un groupe alkylmercapto, alkylsulfinyle ou alkylsulfonyle inférieur, un groupe amino éventuellement substitué une ou plusieurs fois par des groupes phényle, hétéryle, alkyle inférieur, alkylsulfonyle, acylaminocarbimidoyle ou acyle, ou R_5 est un radical méthylène-amino éventuellement substitué par un groupe hétérocyclique aromatique portant éventuellement des substituants ou par un groupe aryle ou alkyle inférieur, ou encore R_5 est un groupe arylmercapto, arylsulfinyle ou arylsulfonyle, un groupe aryloxy ou cyclo-alkyle ou un groupe hétérocyclique aromatique ou non, éventuellement substitué,
- le radical aryle de tous les groupes mentionnés pouvant porter éventuellement un ou plusieurs substituants qui sont des halogènes, des groupes nitrile, nitro, sulfamoyle, des groupes carbamoyle éventuellement alkylés sur N, des groupes trifluorométhyle, phényle, phénoxy, méthylènedioxy, des groupes alkyle, alcoyle, acyle, acyloxy, alcoxycarbonyl, alkylmercapto, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl inférieurs ou phénylsulfonyl, des groupes amino portant un ou plusieurs substituants alkyle, phényle ou acyle ou en core des radicaux :

20



ou encore

- R_1 est un radical hétérocyclique aromatique ou non, éventuellement substitué, ou R_1 est un radical aryle portant un ou plusieurs substituants qui sont : des halogènes, des groupes nitrile, trifluorométhyle, sulfamoyle, des groupes phényle, phénoxy et phénylsulfonyl éventuellement substitués par un halogène, un groupe alkyle ou alcoyle ou par le radical :

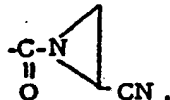


- des groupes méthylènedioxy, des groupes alkyle inférieurs portant éventuellement des substituants choisis parmi le carbamoyle, et les alcoxycarbonyl, alcoyle, acyloxy, N-alkylaminocarbonyloxy, N-alcoxycarbonylamine et

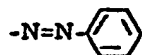
30

9

N-acylamino inférieurs, des groupes alcoyle, acyle, acyloyle, alkylmercapto, alcoxycarbonyle, alkylsulfinyle et alkylsulfonyle inférieurs, des groupes amino substitués éventuellement par des groupes alkyle, aryle, acyle ou alcoxycarbonyle ou par un radical carbamoyle éventuellement substitué par des groupes alkyle ou aryle, ou des groupes carbamoyle éventuellement alkylés sur l'azote, ou des radicaux



ou des radicaux



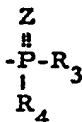
- 10 R pouvant aussi être le radical $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}_2$, dans lequel n est égal à 0 ou 1 et R_2 est un groupe alkyle ou alcényle à chaîne droite ou ramifiée, pouvant éventuellement porter un ou plusieurs substituants halogènes, un radical cyclo-alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par des groupes phényle, des halogènes, des groupes nitro, des groupes alkyle, alcoyle, alkylmercapto et alkylsulfonyle inférieurs, ou un radical hétéryle éventuellement substitué, ou encore

R est le radical $-\text{SO}_2-\text{R}_2'$,

R_2' étant un groupe amino éventuellement alkylé sur l'azote, un groupe alkyle ou alcényle à chaîne droite ou ramifiée pouvant éventuellement porter un ou

- 20 plusieurs substituants halogènes ou N-acylamino, un groupe cyclo-alkyle, un groupe phényle substitué par des groupes alcoyle, phénoyle ou phényle, un radical naphthyle ou un radical hétéryle éventuellement substitué, ou encore

R est le radical



- 25 dans lequel Z est un atome d'oxygène ou de soufre, R_3 et R_4 peuvent être semblables ou différents et sont un groupe hydroxyle, pipéridino, anilino, N-alcoxycarbonylamino, phényle, phényloyle, un groupe alkyle ou alcoyle inférieur ou le radical



- 30 ou encore, R_3 et R_4 forment ensemble un groupe alkylènedioxy inférieur, ou bien

P



R est un radical d'acide 3-camphocarboxylique, abiétique ou 6-acétamidopénicillanecarboxylique, tous les radicaux hétérocycliques, aromatiques ou non, mentionnés pouvant porter un ou plusieurs substituants qui sont des halogènes, des groupes nitro, phényle, acyle, acyloxy, alkyle, alcoyle, alkylmercapto, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl inférieurs ou des groupes amino éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes alkyle, aryle ou acyle, les groupes hétérocycliques azotés pouvant être oxydés.

L'invention a aussi pour objet les sels pharmacologiquement tolérés correspondants, des procédés de préparation de ces composés et des médicaments contenant ces substances.

L'invention a encore pour objet tous les stéréo-isomères des composés de formule I, formés par exemple à cause d'atomes de carbone asymétriques ou d'isomérisation cis-trans. La séparation des produits trouvés dans un mélange s'effectue par des procédés en eux-mêmes connus.

Par 1-acyl 2-cyano-aziridines de formule générale I, on entend au sens de l'invention de nouveaux composés acylés dont le radical acyle dérive d'acides carboxyliques, sulfoniques, sulfiniques, sulféniques, phosphoniques ou phosphoriques.

Sauf indication contraire, à propos des substituants R_1 , R_2 , R_2' , R_3 , R_4 et R_5 , lorsqu'on parle de groupes alkyle ou alcényle séparément ou en combinaison avec d'autres groupes, par exemple alcoyle, alcoxycarbonyl, acyle, acyloxy, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, alkylsulfonyl, alkylsulfinyle, alkylmercapto, dialcoxyphosphoryloxy ou dialcoxyphosphonyl, il s'agit d'un groupe alkyle ou alcényle inférieur contenant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4, à chaîne droite, ramifiée ou cyclique, mais en particulier du groupe méthyle ou éthyle.

A propos des substituants R_1 , R_2 , R_2' et R_5 , lorsqu'on parle de groupe acyle inférieur, séparément ou en combinaison avec d'autres groupes, par exemple acyloxy ou acylamino, il s'agit du radical d'un acide organique, choisi en général parmi les acides alcanecarboxyliques, et en particulier ceux contenant de 1 à 6 atomes de carbone, les acides arénecarboxyliques et les acides carboxyliques hétérocycliques ainsi que les acides sulfoniques correspondants, mais les radicaux acétyl et benzoyle sont préférentiels.

A propos des substituants R_1 , R_2 , R_2' et R_5 , lorsqu'on parle de groupes cyclo-alkyle, il s'agit de préférence de groupes carbocycliques saturés

8

ou insaturés contenant de 3 à 8 atomes de carbone dans le noyau, les noyaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle et cyclo-octyle étant préférentiels parmi les noyaux saturés, les noyaux cyclopentényle, cyclohexényle, cyclohexadiényle ou cycloheptényle parmi les noyaux insaturés.

5 Comme radicaux cycliques condensés avec le noyau phényle, on peut envisager en particulier les radicaux indane et 1, 2, 3, 4-tétrahydronaphtalène. Des radicaux carbocycliques pontés sont de préférence les radicaux adamantyle, norbornane et norbornène. Comme radical hydrocarbure cyclique ponté par l'oxygène, on envisage de préférence le radical 7-oxa-bicyclo[2, 2, 1]heptane.

10 La chaîne hydrocarbure substituée, à chaîne droite ou ramifiée, saturée ou non du substituant R_1 peut contenir de 1 à 18 atomes de carbone, de préférence de 1 à 6, en particulier 1 ou 2. Comme chaîne doublement insaturée, on peut envisager de préférence les groupes $-CH=CH-$ et $-CH=CH-CH=CH-$, comme chaîne triplement insaturée, le groupe $-C\equiv C-$.

15 Par halogène, on entend ici le fluor, le chlore, le brome et l'iode mais de préférence le fluor et le chlore.

Par aryle, il faut entendre des radicaux carbocycliques aromatiques, de préférence les radicaux phényle, naphthyle, phénanthryle, anthracényle, fluorényle, indényle, en particulier le radical phényle.

20 Par radicaux hétérocycliques non aromatiques des substituants R_1 et R_5 , il faut entendre en général des systèmes hétérocycliques comportant de 3 à 8 chaînons et qui, outre le carbone, contiennent un ou plusieurs hétéro-atomes tels que l'oxygène, le soufre ou l'azote éventuellement alkylé ou acylé, les atomes de carbone pouvant aussi être substitués par des radicaux oxo et/ou thioxo. D'autre part, les radicaux hétérocycliques selon l'invention peuvent être condensés une ou plusieurs fois avec le benzène.

Des radicaux hétérocycliques non aromatiques préférentiels sont les radicaux N-succinimido, N-maléimido, N-phthalimido, N-imidazolidinone, N-pipéridinone, N-pyridone, N-pyrrolidinone, N-pipérazinone, N-pyrazolinone, 30 aziridine, pyranne, pipéridine, morpholine, pipérazine, rhodanine et xanthène.

Des radicaux hétérocycliques substitués non aromatiques préférentiels sont les radicaux N-(N'-méthyl)-imidazolidinone, 2-cyano-aziridine, N-acétyl-pyrrolidine et 2, 3-diméthyl 1-phénylpyrazolinone (antipyrine).

Les radicaux hétérocycliques aromatiques des substituants R_1 , R_2 , R_2' 35 et R_5 peuvent être généralement des systèmes cycliques à 5 ou 6 chaînons

Φ

contenant un ou plusieurs hétéro-atomes, par exemple d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement alkylé ou acylé, les noyaux hétérocycliques pouvant aussi être condensés avec un ou deux noyaux benzène ou un autre noyau hétérocyclique, les noyaux aromatiques azotés pouvant aussi être oxydés sur

5 l'azote.

Des radicaux hétérocycliques aromatiques préférentiels sont ceux de la pyridine, de la quinoléine, du furanne, du thiophène, du benzofuranne, de la pyridazine, de la pyrazine, du pyrazole, de la s-triazolo[4,3-b]pyridazine, de la pyrimidine, de l'imidazole, du pyrrole, de l'indole, du thiazole et de la purine.

10 Des radicaux hétérocycliques aromatiques substitués préférentiels sont ceux du 1-méthyl 3-nitropyrazole, de la 3-méthyl-mercaptopyridazine, de la 3-méthylsulfonylpyridazine, de la 2-méthylpyridine, du 2-nitrothiazole, du 2-acétylaminothiazole, du 2-méthylthiazole, du 1-méthylpyrrole, du 1-acétylindole, du 2,4-diméthyl 1,3-diacétylpyrrole, du 1-acétylimidazole et de la

15 6-chloropyridazine.

Comme composé hétérocyclique azoté aromatique oxydé, on envisage de préférence l'oxyde(N) de pyridine.

Pour préparer les composés selon l'invention, on a recours à des procédés en eux-mêmes connus, de préférence à un procédé caractérisé en ce

20 que l'on fait réagir la 2-cyano-aziridine sur des composés de formule générale :

R - X

(II)

dans laquelle R a la même signification que dans la formule I et X est un groupe hydroxyle, un halogène, un groupe azide, des groupes alcoyle, alcoycarbonyle

25 ou phenoxy-carbonyloxy inférieurs ou le radical -OR, les deux radicaux R pouvant être semblables ou différents, la réaction s'effectuant dans un solvant inerte, éventuellement en présence d'agents de condensation fixant l'eau ou les acides.

Comme solvants inertes, on peut envisager par exemple le tétrahydrofuranne, le chlorure de méthylène, le diméthylformamide, le dioxane, l'éther di-

30 éthylique, la pyridine et l'eau. Comme agents de condensation, dans le cas où l'on utilise comme réactif l'acide libre, on ajoute de préférence le dicyclohexylcarbodiimide ou le carbonyldimidazole en quantité molaire ou un peu supérieure.

La réaction s'effectue à une température comprise entre -10 et 100°C.

Dans le cas où l'on utilise des halogénures d'acyle ou des anhydrides

35 pour réagir sur la 2-cyano-aziridine, on ajoute de préférence des accepteurs

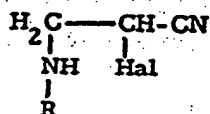
Ⓟ

Toutefois, dans bien des cas, on peut aussi utiliser des bases minérales comme hydroxydes de sodium et de calcium ou les carbonates alcalins ou alcalino-terreux, par exemple ceux de potassium ou de sodium.

- 5 Si la réaction a lieu en milieu aqueux, on ajoute de préférence en outre un solvant organique insoluble dans l'eau, par exemple le benzène, l'éther ou l'acétate d'éthyle.

10 Les composés de formule générale II utilisés comme réactifs sont en partie des composés nouveaux et peuvent être préparés par des procédés en eux-mêmes connus.

Cependant, on peut aussi préparer les composés selon l'invention par un procédé caractérisé en ce que l'on cyclise en présence d'accepteurs d'acide des composés de formule générale :



(III)

- 15 dans laquelle R a la même signification que dans la formule I et Hal est un atome d'halogène.

Les composés de formule générale III sont en partie nouveaux et on peut les préparer en faisant réagir des amides correspondants de formule R-NH_2 dans laquelle R a la signification déjà indiquée sur un α -halogéno-acrylonitrile ou sur un 2,3-dihalogénopropionitrile. Dans certains cas, par exemple quand R est le radical d'un acide sulfonique, il est possible d'obtenir directement les composés correspondants selon l'invention par réaction de l'amide sur l' α -halogéno-acrylonitrile sans isoler l'intermédiaire III, la réaction s'effectuant de préférence dans un solvant inerte à des températures inférieures à 5°C en présence d'alcali.

25 En outre, il est possible de convertir des composés de formule générale I en d'autres composés de formule générale I. Ainsi par exemple, on peut oxyder des groupes mercaptan substitués au moyen d'oxydants appropriés pour obtenir des sulfines et des sulfones, on peut introduire dans des amines comportant des atomes d'hydrogène libres des substituants carbocycliques aromati-
30 ques ou autres, par exemple hétérocycliques et éventuellement, les oxyder.

En outre, lorsque des composés de formule générale I contiennent des groupes acides ou basiques appropriés, on peut les convertir au moyen de bases ou acides minéraux ou organiques en sels pharmacologiquement tolérés.

q

Les composés nouveaux selon l'invention, répondant à la formule I, administrés par voie buccale ou intraveineuse, donnent une forte augmentation des leucocytes et des lymphocytes, le nombre des érythrocytes étant à peu près inchangé et par suite, ils ont des propriétés immuno-stimulatrices et 5 cancérostatiques. En outre, ils conduisent à une stimulation de la moëlle des os et à une formation accrue de globules de la série érythropoïétique et à l'entraînement de ces globules dans le courant sanguin périphérique. Les nouveaux composés sont donc utilisables comme substances actives dans des médicaments contre les infections bactériennes et virales et aussi comme cancérostatiques. 10

Pour préparer des médicaments ayant une action immuno-stimulatrice et cancérostatique, on mélange les substances actives de formule I, de manière en elle-même connue, à des véhicules pharmaceutiques appropriés et on en forme par exemple des comprimés ou des dragées, ou bien, en ajoutant 15 des adjuvants appropriés, on les met en suspension ou on les dissout dans l'eau ou dans l'huile, par exemple l'huile d'olive, et on les conditionne en capsules.

Quant aux formes à usage buccal, on leur applique de préférence un enrobage qui est seulement soluble dans le milieu alcalin de l'intestin grêle ou 20 bien on les mélange avec un véhicule approprié, par exemple avec un acide gras supérieur ou avec la carboxyméthylcellulose. Des véhicules solides sont par exemple l'amidon, le lactose, le mannitol, la méthylcellulose, le talc, les silices fortement dispersées, les acides gras à poids moléculaire élevé (comme l'acide stéarique), la gélatine, l'agar-agar, le phosphate de calcium, 25 le stéarate de magnésium, les graisses animales et végétales et les polymères solides à poids moléculaire élevé (comme les polyéthylèneglycols); les compositions à usage buccal peuvent contenir si on le désire des arômes et des édulcorants.

Comme milieu d'injection, on utilise de préférence de l'eau contenant 30 les additifs usuels pour solutions injectables tels que des stabilisants, tiers solvants, tampons et régulateurs de pression osmotique. Des additifs de ce genre sont par exemple des tampons phosphates ou carbonates, l'éthanol, des complexants (comme l'acide éthylènediaminetétracétique et ses sels non toxiques), des polymères à poids moléculaire élevé (comme le polyoxyéthylène liquide) pour le réglage de la viscosité, le chlorure de sodium, le mannitol 35

d

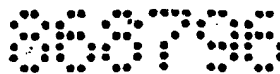
etc. pour le réglage de la pression osmotique.

Outre ceux qui sont cités dans les exemples, des composés préférentiels

au sens de l'invention sont les suivants :

- la 1-formyl 2-cyano-aziridine
- 5 la 1-formylcarbonyl 2-cyano-aziridine
- la 1-acétylcarbonyl 2-cyano-aziridine
- la 1-méthoxyacétyl 2-cyano-aziridine
- la 1-(2-pyridyl-acétyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(2-naphtyloxy-acétyl) 2-cyano-aziridine
- 10 la 1-(n-butylsulfonyl-acétyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(1-pipéridin-2-one)acétyl 2-cyano-aziridine
- la 1-(n-butylsulfonyl-acétylglycyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(4-phényl-benzamido-acétyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(N-maléinimido-acétyl) 2-cyano-aziridine
- 15 la 1-(N-phénylsulfényl-aminoacétyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(p-tolylsulfinylamido-acétyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(isonicotinoyl-amido-acétyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(3-acétylhydrazino-acétyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(N-succinimido-amino-acétyl) 2-cyano-aziridine
- 20 la 1-benzylidène-hydrazino-acétyl 2-cyano-aziridine
- la 1-(2-furfurylidène-hydrazino-acétyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(2-acétoxy-benzamido-acétyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(4-carbamoyl-benzoyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(3-méthylsulfonyl-pyridazine 6-carbonyl) 2-cyano-aziridine
- 25 la 1-isonicotinoyl 2-cyano-aziridine
- la 1-(triazolo[4, 3-b]pyridazine 6-carbonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(4-méthoxybenzènesulfonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-éthylènedioxyphosphoryl 2-cyano-aziridine
- la 1-acétylènedicarbonyl- 2-cyano-aziridine
- 30 la 1-diméthylaminocarbonylacétyl 2-cyano-aziridine
- la 1-diméthoxyphosphono-acétyl 2-cyano-aziridine
- la 1-diméthylsulfamoylacétyl 2-cyano-aziridine
- la 1-cyano-acétyl 2-cyano-aziridine
- l'oxalyl-bis 1-(2-cyano-aziridine)
- 35 l'acétylènedicarbonyl-bis 1-(2-cyano-aziridine)

Q



- la 1-(2-naphtoyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(2-nitro-thiazole 5-carbonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(2-acétamido 4-méthyl-thiazole 5-carbonyl) 2-cyano-aziridine
- la N,N-diméthylglycyl 2-cyano-aziridine
- 5 la 1-(5-mésylhydantoyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(5,5-diméthylhydantoyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(N-imidazolacétyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(N-pyrazolacétyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(N-méthyl-imidazolidin -2-one-N'-acétyl) 2-cyano-aziridine
- 10 la 1-[(6-méthyl-pyridine 2-carbonyl)glycyl] 2-cyano-aziridine
- la 1-[(2-méthyl-thiazol 5-carbonyl)-glycyl] 2-cyano-aziridine
- la 1-(n-butylsulfinylacétylglycyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(N-acétyl-iminodiacétyl)bis-1-(2-cyano-aziridine)
- la 1,2-éthylènediamino-tétrakis-(1-acétyl 2-cyano-aziridine)
- 15 la 1-sulfamoyl 2-cyano-aziridine
- la 1-diméthylsulfamoyl 2-cyano-aziridine
- la 1-(2-cyclohexényldodécanecarbonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(xanthène 9-carbonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène 2-carbonyl) 2-cyano-aziridine
- 20 la 1-(pyridine 2-carbonyl) 2-cyano-aziridine-N-oxide
- la 1-abiétinoyl 2-cyano-aziridine
- la 1-(4-biphénylesulfonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-3-(5-norbornén-2-yl)acryloyl 2-cyano-aziridine
- la 1-(3-nitropropionyl) 2-cyano-aziridine
- 25 la 1-(N-méthylpyrrole 2-carbonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(1-méthyl 1-cyclohexanecarbonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(N-acétyl 3-indolylacétyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(1,3-diacétyl 2,4-diméthylpyrrole 5-carbonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(1-adamantanecarbonyl) 2-cyano-aziridine
- 30 la 1-(p-éthoxyphénylacétyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(p-acétamidobenzoylglycyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-acétamidométhanesulfonyl 2-cyano-aziridine
- la 1-(6-acétamido-pénicillanecarbonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(9-anthracènecarbonyl) 2-cyano-aziridine
- 35 la 1-(azobenzène 4-carbonyl) 2-cyano-aziridine

- la 1-p-chlorophénoxyacétyl 2-cyano-aziridine
- la 1-p-chlorophényl-cyclobutane 1-carbonyl 2-cyano-aziridine
- la cyclobutane 1, 2-dicarbonyl-bis-1-(2-cyano-aziridine)
- la 1-cycloheptanecarbonyl 2-cyano-aziridine
- 5 la 1-[(cyclopentène 2) acétyl] 2-cyano-aziridine
- la 1-(3, 4-dihydro 2H-pyranne 2-carbonyl) 2-cyano-aziridine
- la 0, 0'-dibenzoyl-tartaroyl-bis-1-(2-cyano-aziridine)
- la 4, 4'-(2-cyano-aziridine 1-carbonyl)diphénylsulfone
- la 1-(9-fluorènegcarbonyl) 2-cyano-aziridine
- 10 la 1-(éthoxy-hydroxy-phosphoryl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(diphénoxy-phosphoryl) 2-cyano-aziridine
- la pipéridino-phosphoryl-bis-1-(2-cyano-aziridine)
- 1'éthoxycarbonylamino-phosphoryl-bis-1-(2-cyano-aziridine)
- la phénylamino-phosphoryl-bis-1-(2-cyano-aziridine)
- 15 la 1-(di-pipéridino-phosphoryl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(méthane-hydroxy-phosphonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(benzène-hydroxy-phosphonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(méthane-méthoxy-phosphonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(3-diméthylamino-éthoxycarbonylpropionyl) 2-cyano-aziridine
- 20 la 1-(2-benzoyloxy-propionyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(2- α -furoyloxy-propionyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(0-méthylaminocarbonyl-mandéloyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(0-diméthoxyphosphoryl-mandéloyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-[3-(N-allylcarbamoyle)amidopropionyl] 2-cyano-aziridine
- 25 la 1-[5-(pyrimidin-2)hydantoyl] 2-cyano-aziridine
- la 1-[(N-phénylthiocarbamoyle)glycyl] 2-cyano-aziridine
- la 1-(2, 2-dichlorocyclopropanecarbonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(1-éthoxycarbonyl-cyclobutanecarbonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(1-diméthylamino-éthoxycarbonyl-cyclobutane-carbonyl) 2-cyano-aziridine
- 30 la 1-(1-uréidométhyl-cyclopropanecarbonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(1-éthoxycarbonylamido-cyclopentanecarbonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-(1-acétamido-cyclopentanecarbonyl) 2-cyano-aziridine
- la 1-p-diéthylaminocarbonylbenzoyl 2-cyano-aziridine
- la 1-p- α -furoylbenzoyl 2-cyano-aziridine
- 35 la 1-p-uréidobenzoyl 2-cyano-aziridine



- la 1-p-acétoxyméthylbenzoyl 2-cyano-aziridine
la 1-p-formamidométhylbenzoyl 2-cyano-aziridine
la 1-p-isobutoxycarbonylamidométhylbenzoyl 2-cyano-aziridine
la 1-p-méthoxycarbonyléthylbenzoyl 2-cyano-aziridine
5 la 1-p-carbamoyléthylbenzoyl 2-cyano-aziridine
la 1-(N-O-diacétyltyrosyl) 2-cyano-aziridine
la 1-(N,N'-diacétyllysyl) 2-cyano-aziridine
la 1-(N,N'-diacétylhistidyl) 2-cyano-aziridine
la 1-(N,N'-diacétylarginyl) 2-cyano-aziridine
10 la 1-(N,N'-diacétyltryptophyl) 2-cyano-aziridine
la 1-(N,O-diacétylséryl) 2-cyano-aziridine
la 1-(7-oxabicyclo[2, 2, 1]heptane 2-carbonyl) 2-cyano-aziridine
la 1-(2-naphtalènesulfonyl) 2-cyano-aziridine.

L'invention est décrite plus en détail dans les exemples non limitatifs
15 suivants :

Exemple 1

La 1-p-méthoxybenzoyl 2-cyano-aziridine

A 1, 52 g d'acide p-méthoxybenzoïque dissous dans 20 ml de dioxanne,
on ajoute à 10°C une solution de 0, 68 g de 2-cyano-aziridine dans 3 ml de
20 dioxanne, on ajoute alors une solution de 2, 06 g de dicyclohexylcarbodiimide
dans 4 ml de dioxanne, on continue d'agiter entre 8 et 10°C pendant 2 heures,
on filtre à la trompe le produit cristallin (2 g de 1, 3-dicyclohexylurée, F de
225 à 230°C), on concentre le filtrat sous vide, on triture le résidu semi-soli-
de (3, 88 g) avec 3 ml d'éther absolu, on filtre à la trompe les cristaux obtenus
25 (0, 6 g), on concentre le filtrat sous vide, on triture à nouveau le résidu (2, 45 g)
avec 3 à 4 ml d'éther, on filtre à la trompe et on obtient 0, 59 g de la substance
désirée, F de 81 à 83°C; à partir de la liqueur mère, en concentrant à nouveau
et en triturant avec de l'éther, on obtient encore 0, 18 g de la substance désirée.

Exemple 2

30 La 1-(2-méthylmercaptobenzoyl) 2-cyano-aziridine

On dissout 1, 86 g de chlorure de 2-méthylmercaptobenzoyle dans 14 ml
d'éther absolu, on ajoute goutte à goutte cette solution, à la température am-
biente, à une solution de 0, 68 g de 2-cyano-aziridine dans 8, 6 ml de solution
aqueuse de Na_2CO_3 2 n et 20 ml d'eau, on agite encore pendant 2 heures, on

af

sépare la phase éther, on l'évapore et il reste 1,72 g de résidu que l'on triture avec 4 ml d'isopropanol; on obtient 1,35 g de la substance désirée, F : de 67 à 69°C.

Exemple 3

5 La 1-(pyridine 2-carbonyl) 2-cyano-aziridine

On chauffe à reflux pendant 10 mn 2,96 g d'acide pyridine 2-carboxylique, on évapore sous vide l'excès de chlorure de thionyle, on reprend le résidu par l'éther absolu, on sépare 1,2 g de fraction non dissoute, on introduit le filtrat limpide, contenant le chlorure de pyridine 2-carbonyle brut, dans une
10 solution de 0,84 g de 2-cyano-aziridine et 1,45 g de triéthylamine dans 60 ml d'éther absolu, on continue d'agiter pendant 1 heure à la température ambiante, on filtre à la trompe le chlorhydrate formé (1,9 g) et on évapore le filtrat. On triture à deux reprises le résidu (2,1 g) avec chaque fois 3 ml d'éther, on
15 filtre à la trompe le produit cristallin et on obtient ainsi 0,76 g de la substance désirée, F : de 124 à 127°C, qui contient comme impureté un peu de substance monochlorée sur le noyau pyridine.

Exemple 4

La 1-(2-furoyl) 2-cyano-aziridine

A une solution de 0,7 g de 2-cyano-aziridine et 1,22 g de triéthylamine
20 dans 10 ml d'éther absolu, on ajoute, avec refroidissement à la glace, une solution de 1,3 g de chlorure de 2-furoyle dans 5 ml d'éther absolu, on continue d'agiter pendant 1 heure, on filtre à la trompe le chlorhydrate précipité, on évapore la liqueur-mère étherée, on triture le résidu avec 2 ml d'éther et on obtient ainsi 0,99 g de substance, F : de 73 à 76°C, qui, après nouvelle tritu-
25 ration avec 2 ml d'éther, donne 0,75 g de la substance désirée, F : de 77 à 78°C.

Exemple 5

La 1-acryloyl 2-cyano-aziridine

A une solution de 1,4 g de 2-cyano-aziridine et 2,42 g de triéthylamine
30 dans 30 ml d'éther absolu, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,6 ml de chlorure d'acryloyle dans 10 ml d'éther, on agite encore pendant 1 heure, on filtre à la trompe le chlorhydrate séparé, on évapore la liqueur-mère et il reste 2,26 g d'huile jaune. On la fractionne sur une colonne de 25 cm de longueur contenant 50 g de gel de silice, au moyen de chloroforme, on réunit les
35 fractions qui s'écoulent au début et qui sont uniformes à la chromatographie

q

en couche mince (lamelle de gel de silice, solvant CHCl_3) et qui comporte la tache la plus proche du front et on obtient ainsi, après évaporation, 1,07 g de la substance désirée sous forme d'huile incolore.

$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ (122)

5	calculé	C 59,02 %	déterminé	C 58,32 %
		H 4,92 %		H 4,98 %
		N 22,95 %		N 22,54 %

Le spectre de masse et le spectre RMN sont compatibles avec la structure.

10 Exemple 6

La 1-(3-carbéthoxyacryloyl) 2-cyano-aziridine

A une solution de 1,2 g de cyano-aziridine et 2,2 g de triéthylamine dans 60 ml d'éther absolu, on ajoute lentement goutte à goutte, à 0°C, une solution de 2,87 g de chlorure de trans 3-éthoxycarbonyl-acrylyle, Eb à 13 torr : 85°C dans 20 ml d'éther, on agite encore pendant 1 heure à 0°C et puis encore pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre à la trompe le chlorhydrate précipité et on concentre la phase éther; il reste 2,28 g de résidu solide. On le triture avec de l'éther (2 à 3 ml) et on obtient 1 g de la substance désirée, F : de 54 à 56°C.

20 Exemple 7

La 1-n-butylmercapto-acétyl 2-cyano-aziridine

A une solution de 0,74 g d'acide n-butylmercapto-acétique et 0,34 g de 2-cyano-aziridine dans 15 ml d'éther, on ajoute à 0°C 1,03 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 5 ml d'éther, on agite encore pendant 1 heure à 0°C et pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre à la trompe la dicyclohexylurée précipitée (1,08 g), on secoue à deux reprises le filtrat éthéré chaque fois avec 5 ml d'eau, on sèche la phase éther et on l'évapore. On obtient ainsi 0,8 g du composé désiré sous forme d'huile très visqueuse.

On obtient aussi la même substance si, à une solution de 0,73 g de triéthylamine et 0,42 g de 2-cyano-aziridine dans 20 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,99 g de chlorure de n-butylmercapto-acétyle dans 10 ml d'éther absolu, on agite encore pendant 1 heure, on filtre à la trompe le chlorhydrate précipité, on concentre la solution dans l'éther et on secoue à nouveau avec de l'eau. Après séchage, on évapore l'éther et on obtient 0,87 g de la substance désirée sous forme d'huile visqueuse.

Q

$C_9H_{14}N_2OS$ (198)

calculé : C 54,55 % H 7,07 % N 14,14 %

déterminé : C 54,31 H 7,07 N 14,00

Exemple 8

5 La 1-(N-p-chlorobenzoylamino-acétyl)-2-cyano-aziridine

- On dissout 4,27 g de N-p-chlorobenzoylglycine (F : de 147 à 148°C) dans 36 ml de tétrahydrofurane pur, on ajoute 1,36 g de 2-cyano-aziridine et après refroidissement à 0°C, on ajoute 4,3 g de dicyclohexylcarbodiimide, on continue d'agiter pendant 2 heures à 0°C, on filtre à la trompe la dicyclohexylurée précipitée, on évapore le filtrat sous vide, on dissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle, on ajoute suffisamment d'éther de pétrole pour précipiter un produit gluant. On sépare celui-ci du mélange de solvant, on le triture à nouveau avec de l'éther de pétrole frais et finalement, on laisse reposer une nuit avec de l'éther de pétrole. On obtient ainsi 2,1 g de la substance désirée,
- 15 F : de 65 à 68°C, contenant encore un peu de dicyclohexylurée comme impurété.

Exemple 9

La 1-(4-benzamidobutyryl)-2-cyano-aziridine

- On dissout 2,07 g d'acide 4-benzoylaminobutyrique (F : de 85 à 86°C)
- 20 dans 13 ml de dioxanne, on ajoute une solution de 0,68 g de 2-cyano-aziridine dans 2 ml de dioxanne, on agite 30 mn de plus entre 10 et 15°C et ensuite pendant 3 heures à la température ambiante, on laisse reposer une nuit, on filtre à la trompe la dicyclohexylurée précipitée (2,48 g), on lave à nouveau au dioxanne et on évapore le filtrat sous vide. On triture le résidu huileux avec de
- 25 l'éther et on obtient ainsi 1,8 g de la substance désirée, F : de 114 à 116°C, contenant un peu de dicyclohexylurée.

Exemple 10

La 1-(β-naphtoylamido-acétyl)-2-cyano-aziridine

- A 2,29 g de β-naphtoylglycine dans 18 ml de tétrahydrofurane et 0,68 g
- 30 de 2-cyano-aziridine, sous forme de suspension à 0°C, on ajoute par portions 2,15 g de dicyclohexylcarbodiimide, on agite encore pendant 2 heures à 0°C, on filtre à la trompe la dicyclohexylurée précipitée (2,18 g, F : 228°C), on lave à nouveau avec du tétrahydrofurane et de l'éther que l'on réunit au filtrat et après évaporation sous vide, on obtient une huile que l'on triture à trois
- 35 reprises avec de l'éther; on obtient ainsi 1,3 g de la substance désirée, F : de

Q

116 à 118°C.

Exemple 11

De façon analogue à l'exemple 10, en utilisant 2,15 g de dicyclohexylcarbodiimide et en partant de 1,93 g de phénylacétylglycine (F : de 144 à 146°C) et 0,68 g de 2-cyano-aziridine, on obtient 1,7 g de 1-phénylacétamido-acétyl-2-cyano-aziridine, F : de 114 à 116°C.

Exemple 12

De façon analogue à l'exemple 10, en partant de 1,85 g de cyclohexanecarbonylglycine (F : de 150 à 152°C) et 0,68 g de 2-cyano-aziridine et en utilisant 2,15 g de dicyclohexylcarbodiimide, mais en agitant encore pendant 3 heures à 0°C, on obtient 0,95 g de 1-(cyclohexylcarboxamido-acétyl) 2-cyano-aziridine, F : de 101 à 102°C.

Exemple 13

La 1-cyclohexylacétamido-acétyl-2-cyano-aziridine

De façon analogue à l'exemple 10, en partant de 1,98 g d'acide cyclohexylacétamido-acétique (F : 52°C) et 0,68 g de 2-cyano-aziridine et en utilisant 2,15 g de dicyclohexylcarbodiimide, au bout de 3 heures d'agitation à 0°C, on obtient 1 g du composé désiré, F : de 133 à 135°C; pour le purifier, on le dissout dans 100 ml d'acétate d'éthyle à 50°C, on sépare un peu de matière non dissoute et on évapore sous vide le filtrat qui est limpide à la température ambiante. Le résidu solide, une fois trituré avec de l'éther, donne 0,8 g du composé désiré, F : de 135 à 136°C.

La préparation de l'acide cyclohexylacétamido-acétique utilisé comme matière première s'effectue comme suit :

En 10 mn environ, à 10°C, on verse 3,21 g de chlorure de cyclohexylacétyle (Eb₁₂ : de 83 à 85°C) dans un mélange de 2,5 g de glycine dans 20 ml d'eau et 0,8 g de NaOH ainsi que 2 g de carbonate de sodium anhydre, on agite encore pendant 2,5 heures à 15°C, on extrait à nouveau par l'éther, on acidifie la phase aqueuse par environ 8 ml de HCl concentré en refroidissant à la glace et on obtient ainsi un précipité tout d'abord huileux qui devient graduellement solide. On filtre à la trompe, on lave à l'eau glacée et à l'éther froid et on obtient ainsi 1,98 g de cyclohexylacétylglycine.

Exemple 14

De façon analogue à l'exemple 10, en partant de 2,09 g de phénoxyacétylglycine (F : de 121 à 123°C) et 0,68 g de 2-cyano-aziridine et en utilisant 2,15 g

9

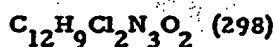
de dicyclohexylcarbodiimide, on obtient, au bout de 3 heures d'agitation à 0°C, 1,3 g de 1-phénoxyacétamido-acétyl 2-cyano-aziridine, F : de 72 à 74°C.

On obtient la phénoxyacétylglycine, utilisée comme matière première, de façon analogue au procédé décrit à l'exemple 13. Ainsi, en partant de 2,5 g de glycine et 3,41 g de chlorure de phénoxyacétyle, on obtient 3,4 g de phénoxyacétylglycine.

Exemple 15

La 1-(2,4-dichlorobenzamido-acétyl) 2-cyano-aziridine

De façon analogue à l'exemple 10, on obtient ce composé désiré à raison de 1,4 g, sous forme d'huile visqueuse, en partant de 2,48 g de 2,4-dichlorobenzoylglycine (F : de 168 à 174°C) et 0,68 g de 2-cyano-aziridine et en utilisant 2,15 g de dicyclohexylcarbodiimide,



calculé : C 48,3 % H 3,02 % N 14,10 %

15 déterminé : C 48,82 H 3,37 N 13,6

Le spectre de masse et le spectre RMN concordent avec la structure indiquée pour le composé désiré.

Exemple 16

La 1-(2-benzofuroylamido-acétyl) 2-cyano-aziridine

20 De façon analogue à l'exemple 10, on obtient 2,07 g de cette substance en partant de 2,19 g de 2-benzofuroylglycine (F : de 189 à 190°C) et 0,68 g de 2-cyano-aziridine, en utilisant 2,15 g de dicyclohexylcarbodiimide et en agitant pendant 3 heures à 0°C; le produit est un solide, F : de 133 à 134°C.

On obtient la 2-benzofuroylglycine utilisée comme matière première en partant de 2,5 g de glycine et 3,61 g de chlorure de coumaryle (de façon analogue au mode de fabrication décrit à l'exemple 13) avec un rendement de 4 g.

Exemple 17

La 1-(thiophène 2-carboxylamido-acétyl) 2-cyano-aziridine

30 On obtient cette substance de façon analogue à l'exemple 10, en partant de 1,85 g de thiophène 2-carbonylglycine (F : de 170 à 171°C) et 0,68 g de 2-cyano-aziridine et en utilisant 2,15 g de dicyclohexylcarbodiimide, en agitant pendant 3 heures à 0°C; le produit obtenu à raison de 2 g est une huile visqueuse contenant encore un peu de dicyclohexylurée. L'analyse par combustion (C, H, N, S), le spectre de masse et le spectre RMN confirment la struc-

35

POOR
QUALITY

ture de la substance désirée.

Exemple 18

La 1-(N-succinimido-acétyl) 2-cyano-aziridine

On l'obtient à raison de 1,4 g (F : de 146 à 150°C) de façon analogue à l'exemple 10, en partant de 1,57 g d'acide N-succinimido-acétique (F : de 111 à 113°C) et 0,68 g de 2-cyano-aziridine et en utilisant 2,15 g de dicyclohexylcarbodiimide; la substance contient encore un peu de dicyclohexylurée et on peut la purifier avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium.

Exemple 19

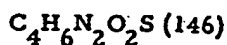
La 1-p-méthylphénylsulfinyl 2-cyano-aziridine

A une solution de 2,1 g de 2-cyano-aziridine et 3,66 g de triéthylamine dans 50 ml d'éther, on ajoute en refroidissant une solution de 5,23 g de chlorure de p-toluènesulfinyle brut dans 10 ml d'éther absolu, on agite pendant 1 heure, on filtre à la trompe le chlorhydrate précipité et on évapore la solution; il reste 5,66 g de résidu. On dissout celui-ci dans un peu d'éther, on secoue à deux reprises avec environ 5 ml d'eau, on sèche la phase éther et on l'évapore; on triture le résidu (4,58 g) avec un peu d'éther en refroidissant à la glace, on filtre à la trompe les cristaux non dissous et on obtient 1,05 g du composé désiré, F : de 102 à 104°C. De la liqueur-mère de trituration, on tire encore de nouvelles quantités de la substance désirée.

Exemple 20

La 1-méthylsulfonyl 2-cyano-aziridine

A une solution de 1,4 g de 2-cyano-aziridine et 2,42 g de triéthylamine dans 30 ml d'éther, on ajoute lentement en refroidissant une solution de 1,6 ml de chlorure de méthanesulfonyle dans 10 ml d'éther absolu, on agite pendant 1 heure, on filtre à la trompe le chlorhydrate précipité et on évapore le filtrat. On purifie le résidu (2,7 g) par chromatographie sur colonne (150 g de gel de silice, hauteur de couche 35 cm, chloroforme comme éluant). Dans le chromatogramme en couche mince (lamelle de gel de silice) avec le chloroforme comme solvant, on observe 2 taches, l'une peu éloignée du départ et l'autre proche du front. On réunit les fractions contenant la substance proche du départ, on les évapore sous vide et on obtient 1 g de la substance désirée sous forme d'huile.



calculé : C 32,88 % H 4,11 % S 21,92 %

déterminé : C 32,82 H 4,07 S 21,70

Exemple 21

5 La 1-[3-(3-chloropropionamido)propionyl] 2-cyano-aziridine

De façon analogue à l'exemple 10, en partant de 0,9 g d'acide 3-(β-chloropropionylamino)propionique et 0,34 g de 2-cyano-aziridine et en utilisant 1,1 g de dicyclohexylcarbodiimide, au bout de 3 heures d'agitation entre 10 et 15°C, on obtient 0,93 g du composé désiré (F : de 60 à 72°C), contenant
10 encore un peu de dicyclohexylurée.

On obtient l'acide 3-(β-chloropropionamido)propionique utilisé comme matière première en partant de 2,94 g d'acide 3-aminopropionique et 2,54 g de chlorure d'acide 3-chloropropionique (de façon analogue au mode de préparation indiqué à l'exemple 13) avec un rendement de 1,2 g (F: de 110 à 112°C).

15 Etant donné qu'après acidification par HCl concentré le produit désiré ne précipite pas, on extrait à plusieurs reprises la phase aqueuse par l'acétate d'éthyle, on évapore sous vide les extraits impurs jusqu'à un volume d'environ 200 ml, puis on neutralise en secouant avec du bicarbonate de sodium solide et finalement, on concentre sous vide la solution limpide.

20 Exemple 22

La 1-diphénylacétyl 2-cyano-aziridine

A une solution de 1,06 g d'acide diphénylacétique dans 10 ml d'éther, on ajoute à 0°C une solution de 0,34 g de 2-cyano-aziridine dans 1 ml d'éther, on ajoute alors 1,03 g de dicyclohexylcarbodiimide dissous dans 4 ml d'éther,
25 on agite pendant 1 heure à 0°C et pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre à la trompe 1,06 g de la dicyclohexylurée précipitée (F : 226°C), on évapore le filtrat, on le secoue à deux reprises avec chaque fois 4 ml d'eau, on sépare la phase éther et on obtient 0,97 g du produit désiré sous forme d'huile visqueuse jaunâtre. L'analyse élémentaire, le spectre de masse et le
30 spectre RMN concordent avec la structure du composé désiré.

On obtient aussi la même substance si l'on ajoute goutte à goutte une solution de 1,15 g de chlorure de diphénylacétyle dans 5 ml d'éther absolu, à 0°C, à une solution de 0,35 g de 2-cyano-aziridine et 0,6 g de triéthylamine dans 15 ml d'éther, si l'on agite pendant 1 heure à 0°C et pendant 2 heures
35 à la température ambiante, si l'on filtre à la trompe le chlorhydrate précipité

g

(0,7 g); si l'on concentre le filtrat (à un volume d'environ 10 ml) et si l'on secoue 2 fois, chaque fois avec 5 ml d'eau. La phase éther, après évaporation, laisse comme résidu 1,13 g de la substance désirée.

Exemple 23

5 La 1-méthoxymalonyl 2-cyano-aziridine

On dissout avec refroidissement 5,9 g de malonate de monométhyle, 3,4 g de 2-cyano-aziridine et 10,8 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 60 ml de tétrahydrofurane. Après avoir agité pendant 45 mn, on sépare la dicyclohexylurée cristallisée et on concentre le filtrat. On obtient 2,8 g d'un produit brut, on le recristallise dans l'éther bouillant et il fond alors entre 48 et 50°C.

Exemple 24

La 1-(DL-1-éthoxy 2-éthylmalonyl) 2-cyano-aziridine

15 A 3,2 g de DL-éthylmalonate de monoéthyle et 1,36 g de 2-cyano-aziridine dans 32 ml d'éther, on ajoute, en refroidissant à la glace, 4,3 g de dicyclohexylcarbodiimide. Au bout de 2 jours à la température ambiante, on sépare la dicyclohexylurée et on purifie le résidu huileux sur une colonne de gel de silice avec un solvant heptane/méthyl-éthylcétone. On obtient ainsi 2,2 g d'une huile incolore, homogène à la chromatographie en couche mince.

20 Exemple 25

La 1-méthoxysuccinyl 2-cyano-aziridine

On fait réagir et on traite 2,64 g de succinate de monométhyle, 1,36 g de 2-cyano-aziridine et 4,3 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 25 ml d'éther, de la façon décrite à l'exemple 24. On obtient ainsi 1,75 g d'une huile incolore. Solvant pour la purification sur colonne : chloroforme/acétone/cyclohexane 5 : 5 : 1.

Exemple 26

La 1-(DL-O-acétyllactoyl) 2-cyano-aziridine

30 On dissout 2,64 g d'acide DL-O-acétyllactique dans 26 ml d'éther. En refroidissant à la glace, on ajoute 1,36 g de 2-cyano-aziridine et 4,3 g de dicyclohexylcarbodiimide et on agite encore pendant 2 heures. Après traitement et purification de la façon décrite à l'exemple 25, on obtient 2,2 g d'une huile jaunâtre.

Exemple 27

35 La 1-succinamoyl 2-cyano-aziridine

On met en suspension 1,85 g de semi-amide d'acide succinique dans 35 ml

de tétrahydrofuranne. Puis on ajoute, en refroidissant à la glace, 3,4 g de dicyclohexylcarbodiimide et 1 g de 2-cyano-aziridine. On laisse reposer pendant une nuit à la température ambiante, on sépare la dicyclohexylurée et on concentre le filtrat. On obtient ainsi 0,35 g, F : de 68 à 72°C.

5 Exemple 28

La 1-(2-acétoxy 4-acétaminobenzoyl) 2-cyano-aziridine

On fait réagir 4,5 g d'acide N, O-diacétyl-p-aminosalicylique, 1,3 g de 2-cyano-aziridine et 4,1 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 45 ml de tétrahydrofuranne. Après avoir séparé la dicyclohexylurée, on provoque la cristallisation du résidu d'évaporation au moyen d'éther. On obtient 1,4 g, F : de 118 à 120°C.

Exemple 29

La 1-(6-chloropyridazine 3-carbonyl) 2-cyano-aziridine

On met en suspension 1,1 g d'acide 6-chloropyridazine 3-carboxylique dans 11 ml de tétrahydrofuranne et en refroidissant à la glace, on ajoute 0,47 g de 2-cyano-aziridine et 1,5 g de dicyclohexylcarbodiimide. Après avoir agité une heure à la température ambiante, on sépare le produit de la dicyclohexylurée et on le cristallise dans l'éther : 0,7 g. F : de 109 à 115°C.

Exemple 30

20 La 1-(N-acétylglycyl) 2-cyano-aziridine

On agite à la température ambiante pendant 2 heures 5,85 g de N-acétylglycine, 3,4 g de 2-cyano-aziridine et 10,8 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 60 ml de tétrahydrofuranne. On sépare alors la dicyclohexylurée précipitée, on concentre le filtrat et on secoue le résidu avec de l'éther. On obtient ainsi 5,2 g de produit brut. On peut recristalliser le produit hydrosoluble dans l'éther méthanolique et il fond alors entre 102 et 104°C.

Exemple 31

La 1-hippuroyl 2-cyano-aziridine

On dissout 3,6 g d'acide hippurique et 1,36 g de 2-cyano-aziridine dans 36 ml de tétrahydrofuranne et en refroidissant à la glace, on ajoute 4,3 g de dicyclohexylcarbodiimide. Au bout de 2 heures, on sépare la dicyclohexylurée et on concentre le filtrat. On recristallise le résidu dans le mélange chlorure de méthylène/ligroïne et on obtient 1,35 g, F : de 78 à 81°C.

8

Exemple 32

La 1-(phthalimido-acétyl) 2-cyano-aziridine

On la prépare de façon analogue en partant de 4,1 g de phthaloylglycine. Rendement 3,3 g, F : de 126 à 128°C.

5 Exemple 33

La 1-(DL- α -acétylamino- β -phénylpropionyl) 2-cyano-aziridine

On la prépare de façon analogue en partant de 3,9 g d'acétylalanine. Le produit est une huile hydrosoluble.

Exemple 34

10 La 1-(DL- α -acétylamino- β -phénylacétyl) 2-cyano-aziridine

On la prépare de façon analogue en partant de 4,2 g de N-acétyl DL- α -phénylglycine. Au bout de 7 heures d'agitation à la température ambiante, on traite de façon usuelle. On obtient ainsi 1,3 g de produit, F : de 96 à 102°C.

Exemple 35

15 La 1-(DL- α -acétylamino β -phénylpropionyl) 2-cyano-aziridine

On la prépare de façon analogue en partant de 2,1 g de N-acétyl DL-phénylalanine. La cristallisation du résidu d'évaporation s'effectue dans l'éther. Rendement 1,25 g, F : de 97 à 109°C.

Exemple 36

20 La 1-benzyloxycarbonylglycyl 2-cyano-aziridine

On la prépare de façon analogue, en partant de 6 g de carbobenzoxyglycine. Après traitement usuel, on obtient 3,7 g d'une huile.

Exemple 37

La 1-(N-p-tosylglycyl) 2-cyano-aziridine

25 On la prépare de façon analogue à partir de 4,6 g de N-p-tosylglycine et on la traite. On secoue le résidu d'évaporation avec de l'éther et on obtient 4,1 g de produit, F : de 124 à 128°C.

Exemple 38

La 1-(N-trifluoracétylglycyl) 2-cyano-aziridine

30 On prépare ce composé de façon analogue, en partant de 3 g de N-trifluoracétylglycine. On obtient 3,7 g d'une huile.

Exemple 39

La 1-(N-acétyl DL-leucyl) 2-cyano-aziridine

35 On met en suspension 3,4 g de N-acétyl DL-leucine dans 34 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 1,36 g de 2-cyano-aziridine, on refroidit et on

2

ajoute en agitant 4,4 g de dicyclohexylcarbodiimide. Au bout de 2 heures au bain de glace, on laisse reposer une nuit à la température ambiante. Puis on sépare la dicyclohexylurée et on concentre le filtrat. Après avoir secoué avec de l'éther, on obtient 2,89 g de cristaux blancs, F : de 112 à 116°C.

5 Exemple 40

La 1-(DL- α -acétamido-éthoxymalonyl) 2-cyano-aziridine

On met en suspension 3,8 g de mono-éthyl d'acétamidomalonate dans 40 ml d'éther, on ajoute 1,36 g de 2-cyano-aziridine et 4,3 g de dicyclohexylcarbodiimide et on agite pendant 2 heures au bain de glace. On sépare alors
10 la dicyclohexylurée et on obtient, après concentration du filtrat, 0,5 g de cristaux blancs, F : de 124 à 127°C.

Exemple 41

La 1-(2-pyrrolidone 1-méthylcarbonyl) 2-cyano-aziridine

On met en suspension 2,2 g d'acide 2-pyrrolidone 1-acétique dans 44 ml
15 de tétrahydrofurane et, en agitant et en refroidissant à la glace, on ajoute 1,05 g de 2-cyano-aziridine et 3,3 g de dicyclohexylcarbodiimide. Au bout de 2 heures au bain de glace et 5 heures à la température ambiante, on sépare la dicyclohexylurée et du résidu d'évaporation, on tire, au moyen d'éther, 2,5 g de produit cristallin, F : de 86 à 90°C (formation de bulles).

20 Exemple 42

La 1-(4-méthylbenzamido-acétyl) 2-cyano-aziridine

De façon analogue à l'exemple 10, on part de 0,96 g de p-toluylglycine (F : de 161 à 162°C) et 0,34 g de 2-cyano-aziridine dans 10 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 1,08 g de dicyclohexylcarbodiimide (entre 10 et 15°C), on
45 agite encore pendant 30 mn entre 10 et 15°C et pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre à la trompe pour éliminer 1,1 g de dicyclohexylurée (F : 228°C), on concentre le filtrat sous vide et on obtient la substance désirée comme produit brut. On la dissout dans l'acétate d'éthyle, on secoue la solution avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, on sèche la phase organique et on l'évapore. On triture à plusieurs reprises le résidu avec de l'éther et on obtient 0,95 g de la substance désirée, (F : de 92 à 94°C).

Exemple 43

La 1-(3,4-méthylènedioxybenzoyl) 2-cyano-aziridine

3. A une solution de 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 1,2 g de triéthylamine dans 100 ml d'éther absolu, on ajoute, à 0°C, une solution de 1,85 g de chlo-

dant 1 heure à 0°C et pendant 1 heure à la température ambiante; on filtre à la trompe pour éliminer le chlorhydrate précipité, on évapore l'éther, on triture le résidu avec 45 ml d'éther, on filtre à la trompe les cristaux obtenus et on obtient ainsi 1,75 g de la substance désirée, F : de 95 à 97°C.

Exemple 44

La 1-(N-formylglycyl) 2-cyano-aziridine

On met en suspension 2,06 g de N-formylglycine dans 20 ml de tétrahydrofurane, on ajoute en refroidissant à la glace 1,36 g de 2-cyano-aziridine et 4,3 g de dicyclohexylcarbodiimide et on agite encore pendant 2 heures. Après le traitement usuel, on obtient 0,85 g de cristaux hydrosolubles, F : de 51 à 56°C.

Exemple 45

La 1-(N-acétyl-N-méthylglycyl) 2-cyano-aziridine

On la prépare de façon analogue à partir de 2,6 g de N-acétylsarcosine et on l'isole. Rendement : 1,7 g d'une huile jaunâtre.

Exemple 46

La 1-(N-acétylglycylglycyl) 2-cyano-aziridine

On dissout 5,05 g de N-acétylglycylglycine dans 60 ml de N,N-diméthylformamide et en refroidissant à la glace, on ajoute 2 g de 2-cyano-aziridine et 6,3 g de dicyclohexylcarbodiimide. Au bout de 2 heures au bain de glace et 2 heures à la température ambiante, on sépare la dicyclohexylurée, on concentre sous vide et après redissolution dans l'acétate d'éthyle, on obtient 1,4 g de cristaux blancs hydrosolubles, F : de 70 à 76°C.

Exemple 47

La 1-(N-éthoxycarbonylglycyl) 2-cyano-aziridine

On l'obtient de façon analogue à l'exemple 45, en partant de 2,94 g de N-éthoxycarbonylglycine. Rendement : 2,6 g de cristaux hydrosolubles, F : de 55 à 58°C.

Exemple 48

La 1-(5-acétylhydantoyl) 2-cyano-aziridine

On met en suspension 3 g d'acide 5-acétylhydantoiné dans 30 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 1,28 g de 2-cyano-aziridine puis, en refroidissant à la glace et en agitant, 4 g de dicyclohexylcarbodiimide. Au bout de 4 heures d'agitation au froid et d'une nuit de repos à la température ambiante, on sépa-

Q

re la dicyclohexylurée et on concentre le filtrat. On agite avec de l'éther, le résidu cristallise et donne 2 g, F : de 118 à 122°C.

Exemple 49

La 1-(DL-2-N-acétylglutaminyl) 2-cyano-aziridine

- 5 De façon analogue, avec 3,8 g de N-acétylglutamine, 1,36 g de 2-cyano-aziridine et 4,4 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 38 ml de tétrahydrofurane, on obtient le produit désiré sous forme d'huile.

Exemple 50

La 1-hydantoyl 2-cyano-aziridine

- 10 En faisant réagir de façon analogue 2,36 g d'acide hydantoiqque, on obtient 2 g, F : de 110 à 114°C.

Exemple 51

La 1-(N-benzènesulfonyl N-n-propylglycyl) 2-cyano-aziridine

- 15 On dissout 2,6 g de N-benzènesulfonyl N-n-propylglycine dans 26 ml d'éther, on ajoute 0,68 g de 2-cyano-aziridine et, en refroidissant à la glace, 2,16 g de dicyclohexylcarbodiimide. Après traitement usuel, on obtient 2,3 g d'huile.

Exemple 52

La 1-(N-β-chloropropionylglycyl) 2-cyano-aziridine

- 20 De façon analogue, on obtient, en partant de 3,3 g de N-β-chloropropionylglycine dans 33 ml de tétrahydrofurane, 1,4 g de produit, F : de 67 à 72°C.

Exemple 53

La 1-(DL-2-N-acétylaminosuccinamoyl) 2-cyano-aziridine

- 25 On l'obtient de façon analogue avec 4,5 g de N-acétylasparagine. Rendement : 1,2 g d'un produit amorphe hydrosoluble.

Exemple 54

La 1-(N-acétyl-D-alanyl) 2-cyano-(D ou L)aziridine

- 30 Si l'on remplace dans l'exemple 33 la N-acétylalanine racémique par la N-acétyl-D-alanine, $[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$, on obtient, après séparation de la dicyclohexylurée, un mélange de diastéréo-isomères que l'on peut séparer en ses deux formes possibles par recristallisation dans l'éther :

Forme A : F : de 109 à 111°C (dans l'éther), homogène à la chromatographie en couche mince, $[\alpha]_D^{20} = +213,6^\circ / c = 1, CH_3OH$.

- 35 Forme B : F : de 87 à 89°C (dans acétone/ligroïne 1 : 1); homogène à la

Φ

chromatographie en couche mince, $[\alpha]_D^{20} = -166,0^\circ / c = 1, CH_3OH.$

Exemple 55

La 1-(N-phénoxy-carbonylglycyl) 2-cyano-aziridine

On l'obtient de façon analogue sous forme d'huile (2 g) en partant de
5 3,9 g de N-phénoxy-carbonylglycine dans 40 ml d'éther.

Exemple 56

La 1-(α -acétylamino-isobutyryl) 2-cyano-aziridine

On l'obtient sous forme d'huile, de façon analogue, en partant de 5,4 g
d'acide α -acétylamino-isobutyrique dans 50 ml de tétrahydrofuranne; on la
10 purifie sur une colonne de gel de silice avec le mélange de solvants indiqué
à l'exemple 25. Rendement : 2,8 g.

Exemple 57

La 1-(α -phthalimidopropionyl) 2-cyano-aziridine

On l'obtient de façon analogue, au moyen de 2,5 g d'acide α -phthalimido-
15 propionique dans 25 ml de tétrahydrofuranne. On la purifie sur une colonne
de gel de silice avec un mélange heptane/méthyl-éthylcétone 2 : 1 et on ob-
tient 1,4 g d'une huile.

Exemple 58

La 1-(N-acétyl N-phénylglycyl) 2-cyano-aziridine

20 De façon analogue, en partant de 3,86 g de N-acétyl N-phénylglycine dans
40 ml de tétrahydrofuranne, on obtient 3 g de cristaux blancs, F : de 69 à
75°C.

Exemple 59

La 1-(N-acétyl N-benzylglycyl) 2-cyano-aziridine

25 On l'obtient de façon analogue, sous forme d'huile (3,9 g) en partant de
4,14 g de N-acétyl N-benzylglycine dans 40 ml de tétrahydrofuranne.

Exemple 60

La 1-(N-méthoxyacétylglycyl) 2-cyano-aziridine

On dissout 2,94 g de N-méthoxyacétylglycine dans 29 ml de tétrahydro-
30 furanne, on ajoute en agitant et en refroidissant à la glace 1,36 g de 2-cyano-
aziridine et 4,3 g de dicyclohexylcarbodiimide et on agite encore pendant
2 heures. Après séparation de la dicyclohexylurée, on tire du filtrat 2,8 g
de cristaux, on les dissout dans l'acétate d'éthyle pour les purifier et on
précipite par la ligroïne, F : de 70 à 72°C.

Exemple 61La 1-(β -acétylaminopropionyl) 2-cyano-aziridine

On l'obtient de façon analogue à partir de 2,6 g de β -acétylalanine, sous forme d'huile hydrosoluble (1,7 g).

5 Exemple 62La 1-(4-acétaminobutyryl) 2-cyano-aziridine

On l'obtient de façon analogue, en partant de 4,4 g d'acide 4-acétaminobutyrique. On recristallise le produit cristallin brut (3,8 g) dans le mélange éther/chlorure de méthylène et il fond alors entre 72 et 75°C.

10 Exemple 63La 1-(6-acétylaminohexanoyl) 2-cyano-aziridine

On fait réagir de façon usuelle 3,46 g d'acide 6-acétylaminohexanoïque, 1,36 g de 2-cyano-aziridine et 4,3 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 35 ml de tétrahydrofurane et on isole le produit. On obtient ainsi 1,1 g, F : de 74 à 77°C (dans l'acétate d'éthyle et la ligroïne).

15 Exemple 64La 1-(cyclohexylacétyl) 2-cyano-aziridine

Dans une solution de 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 1,2 g de triéthylamine dans 30 ml d'éther absolu, on introduit goutte à goutte, à 0°C, une solution de 1,6 g de chlorure de cyclohexylacétyle dans 10 ml d'éther absolu, on agite pendant une heure à 0°C et pendant une heure à la température ambiante, on filtre à la trompe le chlorhydrate précipité (1,38 g), on évapore le filtrat, on dissout le résidu dans un peu d'éther, on le traite à trois reprises par 5 ml d'eau, on sèche la phase éther et on l'évapore et il reste 1,62 g de la substance désirée, sous forme d'huile. L'analyse élémentaire, le spectre RMN et le spectre de masse sont compatibles avec la structure de la substance désirée.

20 Exemple 65La 1-(2,4-dichlorobenzoyl) 2-cyano-aziridine

De façon analogue à l'exemple 64, en partant de 2,09 g de chlorure de dichlorobenzoyle (dans 10 ml d'éther), 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 1,2 g de triéthylamine (dans 50 ml d'éther absolu), sans traitement par l'eau, on obtient 2,2 g de produit semi-solide qui (trituré avec environ 4 ml d'éther) donne 1,14 g de la substance désirée, F : de 95 à 97°C.

17

Exemple 66

La 1-cyclohexylcarbonyl 2-cyano-aziridine

De façon analogue à l'exemple 64, en partant de 1,46 g de chlorure de cyclohexanecarbonyle et 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 1,2 g de triéthylamine, on obtient 1,45 g de la substance désirée sous forme d'huile, le spectre de masse et le spectre RMN sont compatibles avec sa structure.

Exemple 67

La 1-(N-p-méthoxybenzamido-acétyl) 2-cyano-aziridine

On met en suspension 1,04 g de N-p-méthoxybenzoylglycine (F : de 173 à 175°C) dans 10 ml de tétrahydrofurane sec, on ajoute 0,34 g de 2-cyano-aziridine et entre 10 et 15°C on introduit 1,08 g de dicyclohexylcarbodiimide, on continue d'agiter pendant 4 heures à cette température, on filtre à la trompe et on lave au tétrahydrofurane et à l'éther en réunissant ces solvants au filtrat. Le solide ainsi obtenu (1,1 g, F : de 224 à 227°C) est la 1,3-dicyclohexylurée. On évapore le filtrat sous vide et on reprend le résidu par l'acétate d'éthyle. On secoue cette solution avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, on sépare la phase organique, on la sèche et on l'évapore (sous vide). On reprend le résidu par l'acétate d'éthyle (15 ml), on ajoute assez d'éther de pétrole pour précipiter un produit gluant, on jette le liquide, on triture à plusieurs reprises le produit avec de l'éther de pétrole et on obtient finalement 0,85 g de la substance désirée, F : de 117 à 120°C.

Exemple 68

La 1-carbamoylacétyl 2-cyano-aziridine

Entre 0 et +5°C, on verse par portions 2,15 g de dicyclohexylcarbodiimide dans une suspension de 1,03 g d'acide carbamoylacétique et 0,68 g de 2-cyano-aziridine dans 18 ml de tétrahydrofurane, on agite encore pendant une heure à 0°C et pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre alors à la trompe, on lave au tétrahydrofurane et à l'éther que l'on réunit au filtrat et on obtient ainsi 2,2 g de dicyclohexylurée (F: de 226 à 228°C). On évapore le filtrat sous vide et on triture le résidu avec de l'éther; on obtient ainsi 1,3 g de la substance désirée, F : de 115 à 119°C.

Exemple 69

La 1-(2-thiophénecarbonyl) 2-cyano-aziridine

De façon analogue à l'exemple 4, en partant de 1,47 g de chlorure de thiophène 2-carbonyle et 0,68 g de 2-cyano-aziridine, en agitant pendant une

Q

heure à 0°C et pendant 30 mn à la température ambiante (1,3 g de sel d'ammonium), on évapore la liqueur-mère étherée et on obtient 1,45 g d'huile; on la purifie sur une colonne de gel de silice (150 g de gel, éluant CHCl₃) et on obtient 1,1 g de la substance désirée sous forme d'huile. Elle se solidifie après repos prolongé.

Exemple 70

La 1-[3-(2-furyl)acryloyl] 2-cyano-aziridine

A une solution de 0,68 g de 2-cyano-aziridine, 1,2 g de triéthylamine et 30 ml d'éther absolu, on ajoute goutte à goutte, à 0°C, une solution de 1,56 g de chlorure de β -furyl(2)-acryloyle dans 10 ml d'éther absolu, on agite pendant une heure à 0°C et pendant une heure à la température ambiante, on filtre à la trompe le sel de triéthylammonium précipité (1,28 g), on concentre le filtrat à un volume d'environ 10 ml, on secoue à trois reprises avec chaque fois 4 ml de H₂O, on sèche la phase éther et on la concentre; on obtient 1,56 g d'huile brun foncé; on la purifie sur une colonne de gel de silice (150 g de gel, chloroforme comme éluant) et on obtient 0,83 g de la substance désirée, sous la forme d'une huile qui se solidifie après un repos prolongé.

On obtient aussi la même substance en versant 2,1 g de dicyclohexylcarbodiimide (dissoute dans 10 ml d'éther), à 0°C, dans une solution de 1,38 g d'acide β -(2-furyl)acrylique, 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 30 ml d'éther, en agitant pendant 2 heures à 0°C et en laissant reposer une nuit à la température ambiante; on filtre à la trompe pour éliminer 2,2 g de dicyclohexylurée, on secoue à trois reprises le filtrat avec chaque fois 4 ml d'eau, on sèche et on évapore; on purifie de façon analogue sur colonne de gel de silice et on obtient 0,9 g d'huile qui se solidifie après plusieurs jours de repos. Après trituration avec de l'éther de pétrole, le F est de 59 à 61°C.

Exemple 71

La 1-(3-chloropropionyl) 2-cyano-aziridine

De façon analogue à l'exemple 70, on obtient 0,94 g de cette substance en partant de 1,27 g de chlorure de β -chloropropionyle et 0,68 g de 2-cyano-aziridine ou en partant d'acide β -chloropropionique et de 2-cyano-aziridine, au moyen de dicyclohexylcarbodiimide, sans purification sur colonne de gel de silice, sous forme d'huile jaunâtre (l'analyse élémentaire, le spectre RMN et le spectre de masse sont compatibles avec la structure).

Exemple 72

La 1-stéaroyl 2-cyano-aziridine

A une solution de 0,34 g de 2-cyano-aziridine et 0,6 g de triéthylamine dans 30 ml d'éther absolu, on ajoute à 0°C une solution de 1,51 g de chlorure de stéaroyle dans 10 ml d'éther absolu, on agite pendant une heure à 0°C et pendant une heure à la température ambiante, on filtre à la trompe le précipité, on le triture avec 100 ml d'acétate d'éthyle, on filtre à la trompe (0,65 g de sel de triéthylammonium) et on évapore le filtrat d'acétate d'éthyle en même temps que le filtrat d'éther; après trituration avec de l'éther, on obtient 1,2 g de la substance désirée, F : de 85 à 88°C.

Exemple 73

La 1-propionyl 2-cyano-aziridine

A une solution de 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 1,2 g de triéthylamine dans 40 ml d'éther absolu, on ajoute goutte à goutte, entre 0 et +5°C, en 15 mn environ, une solution de 0,92 g de chlorure de propionyle dans 40 ml d'éther absolu, on continue d'agiter pendant une heure à 0°C et pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre à la trompe le sel précipité, on lave avec de l'éther que l'on réunit au filtrat, on évapore sous vide et il reste 1,44 g d'huile. On la dissout dans de l'acétate d'éthyle, on secoue avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et après séchage, on évapore sous vide la solution d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 1,14 g de la substance désirée sous forme d'huile claire dont les données d'analyse (analyse élémentaire, spectres RMN et de masse) sont compatibles avec la structure. La substance contient peu d'eau comme impureté.

Exemple 74

La 1-phénoxyacétyl 2-cyano-aziridine

De façon analogue à l'exemple 73, on obtient 1,45 g de cette substance (F : de 92 à 94°C) en partant de 1,7 g de chlorure de phénoxyacétyle et 0,68 g de 2-cyano-aziridine. Toutefois, on triture avec 70 ml d'acétate d'éthyle la matière (2,4 g) filtrée à la trompe après l'agitation, on filtre à la trompe le sel de triéthylammonium restant (1,2 g), on évapore sous vide la solution d'acétate d'éthyle et on triture le résidu avec de l'éther. On obtient 0,85 g de la substance désirée, F : de 92 à 94°C; on obtient à nouveau 0,6 g de la même substance (F : de 92 à 94°C) en évaporant le premier filtrat étheré et en triturant le résidu avec de l'éther.

11

Exemple 75La 1-phénylacétyl 2-cyano-aziridine

On obtient 1,28 g de cette substance (F : de 76 à 78°C) de façon analogue à l'exemple 73, en partant de 1,54 g de chlorure de phénylacétyle et 0,68 g de 2-cyano-aziridine, mais après avoir filtré à la trompe le chlorure de triéthylammonium et après avoir évaporé le filtrat, on triture le résidu d'évaporation avec de l'éther et on obtient ainsi le produit désiré sous forme cristalline.

Exemple 76La 1-(4-méthylbenzoyl) 2-cyano-aziridine

On obtient cette substance (1,8 g d'huile) de façon analogue à l'exemple 73, en partant de 1,54 g de chlorure de p-méthylbenzoyle et 0,68 g de 2-cyano-aziridine. Elle contient encore un peu d'acétate d'éthyle et d'eau. Les résultats analytiques (analyse élémentaire, spectres RMN et spectre de masse) sont compatibles avec la structure.

Exemple 77La 1-(2-benzofuroyl) 2-cyano-aziridine

On obtient 1,3 g de cette substance (F : de 92 à 94°C) de façon analogue à l'exemple 75, en partant de 1,8 g de chlorure de benzofuranne 2-carbonyl et 0,68 g de 2-cyano-aziridine.

Exemple 78La 1-(1-méthyl 3-nitropyrazole 4-carbonyl) 2-cyano-aziridine

Entre 0 et +5°C, on verse goutte à goutte une solution de 1,89 g de chlorure de 1-méthyl 3-nitropyrazole 4-carbonyl dans 20 ml d'éther absolu et 10 ml de tétrahydrofurane absolu, dans une solution de 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 1,2 g de triéthylamine dans 15 ml d'éther absolu, on agite ensuite encore pendant 2,5 heures à 0°C, on verse le liquide pour éliminer le produit gluant formé et on l'évapore sous vide; on obtient ainsi un résidu huileux, on le reprend par l'acétate d'éthyle, on triture le produit gluant séparé avec cette solution, on filtre à la trompe pour éliminer le chlorure de triéthylammonium non dissous, on secoue la solution d'acétate d'éthyle avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, on sèche et on concentre la phase organique sous vide; il reste 2,1 g d'huile. On triture celle-ci à plusieurs reprises avec de l'éther et finalement avec de l'isopropanol; on obtient un produit gluant et tenace qu'on laisse reposer une nuit avec l'isopropanol. On obtient ainsi

B

1, 1 g de la substance désirée (F : de 66 à 72°C) contenant comme impureté un peu d'isomère (à noyau aziridine ouvert).

Exemple 79

La 1-(N-éthoxycarbonyl N-méthyl β -aminopropionyl) 2-cyano-aziridine

5 On dissout 3,5 g d'acide N-éthoxycarbonyl N-méthyl β -aminopropionique dans 35 ml de tétrahydrofurane, on ajoute en agitant et en refroidissant à la glace 1,36 g de 2-cyano-aziridine et 4,3 g de dicyclohexylcarbodiimide et on agite encore pendant 2 heures. On sépare alors la dicyclohexylurée précipitée et après traitement usuel, on obtient 3,7 g du composé désiré sous forme
10 d'huile.

Exemple 80

La 1-(β -phthalimidopropionyl) 2-cyano-aziridine

On dissout 2,5 g d'acide β -phthalimidopropionique dans 25 ml de diméthylformamide et, en agitant et en refroidissant à la glace, on ajoute 2,46 g
15 de dicyclohexylcarbodiimide et 0,78 g de 2-cyano-aziridine. Après avoir séparé la dicyclohexylurée, on obtient un produit brut que l'on recristallise par l'acétate d'éthyle. Rendement : 1 g, F : de 168 à 170°C.

Exemple 81

La succinyl-bis-(2-cyano-aziridine)

20 On dissout 1,18 g d'acide succinique et 4,3 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 50 ml de tétrahydrofurane, et peu de temps après il se produit une précipitation. On ajoute alors 1,36 g de 2-cyano-aziridine et on agite pendant 2 heures au bain de glace. Après avoir séparé la dicyclohexylurée, on cristallise le résidu au moyen d'éther et on obtient 0,65 g de produit, F : de 139
25 à 144°C.

Exemple 82

La décanedioyl-bis-(2-cyano-aziridine)

On fait réagir de façon analogue 4 g d'acide sébacique sur 2,7 g de 2-cyano-aziridine. On obtient 1 g de produit, F : de 77 à 82°C, après recristal-
30 lisation dans le mélange acétate d'éthyle/ligroïne.

Exemple 83

L'éthanephosphono-bis-(2-cyano-aziridine)

On dissout 1,36 g de 2-cyano-aziridine et 2,78 ml de triéthylamine dans 15 ml d'éther absolu. On ajoute goutte à goutte, en agitant et en refroidissant
35 à la glace, une solution de 1,47 g de dichlorure d'éthanephosphonyle dans

B/

15 ml d'éther absolu. Après une nuit de repos à la température ambiante, on filtre, on lave le résidu à l'acétate d'éthyle et après avoir évaporé cet extrait et l'avoir trituré avec de l'éther, on obtient 0,85 g de cristaux hydrosolubles, F : 95°C.

5 Exemple 84

La 1-(2-N-acétylaminosuccinyl) 1,4-bis-(2-cyano-aziridine)

On agite pendant 2 heures au bain de glace une suspension de 4,5 g d'acide N-acétylaspartique dans une solution de 3,5 g de 2-cyano-aziridine et 11,1 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 45 ml de tétrahydrofuranne et on traite de façon usuelle. On purifie le résidu huileux sur une colonne de gel de silice de façon analogue à l'exemple 25 et on obtient 0,6 g d'un produit amorphe hydrosoluble.

Exemple 85

La 2-cyano 1-(diéthoxyphosphoryl)aziridine

15 En refroidissant à la glace, on ajoute goutte à goutte une solution de 2,5 g de chlorure de diéthylphosphoryle dans 12 ml d'éther absolu à une solution de 1,45 g de 2-cyano-aziridine et 3 ml de triéthylamine dans 14 ml d'éther absolu. Au bout de 2 heures, on sépare le sel précipité, on lave à l'éther, on évapore et on purifie sur une colonne de gel de silice comme indiqué à l'exemple 25. On obtient ainsi 1,5 g d'une huile incolore.

Exemple 86

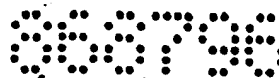
La 1-(3-chloropyridazine 6-mercapto-acétyl) 2-cyano-aziridine

A une solution de 2,28 g d'acide 3-chloropyridazine 6-mercapto-acétique et 0,76 g de 2-cyano-aziridine dans 25 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute en refroidissant à la glace 2,4 g de dicyclohexylcarbodiimide et on agite encore pendant 2 heures. Après une nuit de repos à la température ambiante, on filtre à la trompe la dicyclohexylurée précipitée, on évapore le filtrat sous vide et on reprend le résidu par l'acétate d'éthyle. On filtre à nouveau en ajoutant du charbon, on évapore à nouveau et on secoue avec de l'éther. On obtient ainsi 0,65 g de produit; F : de 104 à 107°C.

Exemple 87

La 1-(4-éthoxycarbonylbenzoyl) 2-cyano-aziridine

A une solution de 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 1,2 g de triéthylamine dans 80 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte, à 0°C, une solution de 2,18 g de chlorure de p-éthoxycarbonylbenzoyle dans 20 ml d'éther, on agite pendant une heure à 0°C et pendant une heure à la température ambiante, on filtre à



la trompe le sel de triéthylammonium précipité, on évapore le filtrat, on triture le résidu avec de l'éther et on obtient 1,45 g de produit brut (F : de 82 à 86°C) qui, après purification sur la colonne de gel de silice (solvant acétate d'éthyle, 110 g de gel de silice) donne 1,3 g de la substance désirée, F : de 89 à 91°C.

On obtient la même substance si, à un mélange de 0,97 g d'acide p-éthoxycarbonylbenzoïque et 0,34 g de 2-cyano-aziridine dans 15 ml d'éther, on ajoute à 0°C une solution de 1,1 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 5 ml d'éther, on agite pendant 2 heures à cette température et pendant une heure à la température ambiante, on filtre à la trompe la dicyclohexylurée précipitée (1,13 g), on évapore le filtrat et on triture le résidu avec environ 3 ml d'éther (rendement 0,66 g, F : de 92 à 94°C.).

Exemple 88

La 1-(N,N-diéthylsuccinamoyl) 2-cyano-aziridine

On dissout 3,46 g de N,N-diéthyl-mono-amide d'acide succinique et 4,3 g de dicyclohexylurée dans 35 ml de tétrahydrofuranne et on ajoute à la suspension 1,36 g de 2-cyano-aziridine. Après avoir agité pendant 2 heures au bain de glace et laissé reposer pendant une nuit à la température ambiante, on sépare la dicyclohexylurée et on concentre le filtrat. On obtient ainsi 2,9 g du composé sous forme d'huile.

Exemple 89

La 1-N-(furane 2-carbonyl)glycyl 2-cyano-aziridine

A un mélange de 1,69 g de N-(2-furoyl)glycine et 0,68 g de 2-cyano-aziridine dans 18 ml de tétrahydrofuranne, on incorpore lentement, entre 0 et +5°C, 2,15 g de dicyclohexylcarbodiimide, on agite pendant une heure à 0°C et pendant 3 heures à la température ambiante, on filtre à la trompe la dicyclohexylurée précipitée (2,2 g, F : 229°C), on évapore le filtrat sous vide, on triture à plusieurs reprises le résidu huileux avec de l'éther et on obtient finalement 1,3 g de la substance désirée, F : de 98 à 100°C.

On prépare comme suit la N-(2-furoyl)glycine utilisée comme matière première.

A une température comprise entre 10 et 15°C, on ajoute (goutte à goutte) 2,6 g de chlorure de furanne-2-carboxylique à 2,5 g d'acide amino-acétique, 0,8 g de NaOH (solide), 2 g de carbonate de sodium anhydre et 20 ml d'eau, on agite encore pendant 2,5 heures à 15°C, on ajoute en refroidissant à la



glace 8 ml de HCl concentré, on laisse reposer environ 30 mn au bain de glace, on filtre à la trompe la substance précipitée, on lave à l'eau et on obtient ainsi 2,5 g d'acide N-(α -furoyl)amino-acétique, F : de 166 à 168°C.

Exemple 90

5 La 1-n-butylsulfinylacétyl 2-cyano-aziridine

A une solution de 2,8 g de la 1-n-butylmercapto-acétyl 2-cyano-aziridine obtenue selon l'exemple 7 dans 60 ml de chloroforme, on ajoute goutte à goutte à la température ambiante une solution de 2,93 g d'acide m-chlorobenzofique dans 20 ml de chloroforme, on agite pendant 2 heures à la température ambiante, on évapore sous vide à un volume d'environ 40 ml, on secoue à trois reprises, chaque fois avec 8 ml de solution aqueuse de bicarbonate de sodium, on sèche la phase organique, on évapore le chloroforme et on obtient 2,64 g de la substance désirée sous forme d'huile. Après purification sur une colonne de 150 g de gel de silice (solvant : acétate d'éthyle), on obtient 1,07 g de substance homogène à la chromatographie en couche mince, qui est une huile visqueuse jaunâtre. Les données analytiques (analyse élémentaire, spectre RMN, spectre de masse) concordent avec la structure.

Exemple 91

La 1-cyclopropylcarbonyl 2-cyano-aziridine

On obtient 1,34 g de cette substance sous forme d'huile si, de façon analogue à l'exemple 87, on fait réagir 1,36 g de 2-cyano-aziridine et 2,2 g de triéthylamine dans 30 ml d'éther sur 2,09 g de chlorure de cyclopropanecarbonyle, après quoi on sépare le chlorhydrate de triéthylamine, puis on secoue à trois reprises le filtrat, chaque fois avec 4 ml d'eau, on sèche la phase éther et on l'évapore. Après avoir purifié 1 g de ce produit sur une colonne contenant 100 g de gel de silice, en utilisant le chloroforme comme solvant, on a 0,5 g de la substance désirée sous forme d'huile. Les données analytiques (analyse élémentaire, spectre RMN, spectre de masse), concordent avec la structure.

30 Exemple 92

La 1-cyclopropanecarboxamido-acétyl 2-cyano-aziridine

On l'obtient de façon analogue à l'exemple 89 en faisant réagir 0,71 g de cyclopropylcarbonylglycine (F : de 128 à 130°C) et 0,34 g de 2-cyano-aziridine dans 9 ml de tétrahydrofurane sur 1,08 g de dicyclohexylcarbodiimide, avec un rendement de 0,75 g (F : de 116 à 118°C).

Q

La préparation de la cyclopropanecarbonylglycine utilisée comme matière première s'effectue aussi de la façon décrite à l'exemple 89, en partant du chlorure de cyclopropanecarbonyle et de l'acide amino-acétique.

Exemple 93

5 La 1-(2-méthylthiazole 5-carbonyl) 2-cyano-aziridine

A 1,6 g d'acide 2-méthylthiazole 5-carboxylique (F : 209°C) et 0,76 g de 2-cyano-aziridine dans 20 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute, à une température entre 0 et +5°C, 2,4 g de dicyclohexylcarbodiimide, on agite pendant 1 heure à 0°C et pendant 3 heures à la température ambiante, on filtre à la 10 trompe la dicyclohexylurée précipitée, on lave avec le solvant indiqué et à l'éther, on évapore le filtrat sous vide, on reprend le résidu par l'acétate d'éthyle, on secoue avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, on sèche la phase organique, on l'évapore sous vide et il reste 2,38 g d'huile. On dissout alors le résidu huileux d'évaporation dans 90 ml d'éther, 15 on laisse reposer une nuit, on filtre à la trompe pour éliminer la dicyclohexylurée précipitée, on évapore la solution et on triture le résidu avec un peu d'éther; on obtient 1,4 g de la substance désirée (F : de 90 à 92°C).

Exemple 94

La 1-[1-(6-pyridazonyl)acétyl] 2-cyano-aziridine

20 On met en suspension 3,5 g d'acide 1-(6-pyridazonyl)acétique dans 35 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 1,55 g de 2-cyano-aziridine et, en refroidissant à la glace, 4,91 g de dicyclohexylcarbodiimide. Au bout de 2 heures d'agitation au bain de glace, on laisse le mélange se réchauffer jusqu'à la température ambiante, on sépare la dicyclohexylurée et on évapore le filtrat. 25 On triture le résidu cristallin avec de l'éther et on filtre à la trompe. On obtient ainsi 3,85 g de cristaux blancs, F : de 87 à 91°C.

Exemple 95

La 1-(3,4,5-triméthoxybenzoyl) 2-cyano-aziridine

De façon analogue à l'exemple 94, en partant de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque, on obtient ce composé, F : de 86 à 89°C.

Exemple 96

La 1-acryloylamido-acétyl 2-cyano-aziridine

A une suspension de 1,29 g de N-acryloylglycine (F : de 128 à 131°C) et 0,68 g de 2-cyano-aziridine dans 25 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte, 35 à 0°C, une solution de 2,06 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 5 ml d'éther,

on agite pendant 2 heures à 0°C, on laisse reposer pendant une nuit à la température ambiante, on filtre à la trompe le produit cristallin (3,25 g), on le secoue avec 30 ml d'acétate d'éthyle, on filtre à la trompe la dicyclohexylurée non dissoute, on évapore le filtrat sous vide et on triture le résidu huileux
 5 avec de l'éther; on obtient 0,63 g du composé désiré, F : de 125 à 126°C.

Exemple 97

La N,N'-téréphtaloyl bis-1-(2-cyano-aziridine)

A un mélange de 1,36 g de 2-cyano-aziridine, 2,4 g de triéthylamine et 60 ml d'éther absolu, on ajoute goutte à goutte, entre 0 et +5°C, une solution
 10 de 2,03 g de dichlorure de téréphtaloyle dans 20 ml d'éther absolu, on agite pendant une heure à 0°C et pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre alors à la trompe le produit solide (5,3 g), on secoue celui-ci à l'état finement pulvérisé, avec 100 ml de dioxane à 60°C, on filtre à la trompe la matière non dissoute, on évapore le filtrat sous vide, on triture le résidu
 15 avec de l'éther, on obtient ainsi 2,1 g de produit cristallisé. On triture ces cristaux avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, on filtre à la trompe les cristaux obtenus, on lave à l'eau et on obtient 1,8 g du composé désiré, F : de 168 à 170°C.

Exemple 98

La 1-propionyl 2-cyano-aziridine

A un mélange de 0,68 g de 2-cyano-aziridine dans 5 ml d'éther absolu, on ajoute goutte à goutte à la température ambiante 1,95 g d'anhydride propionique, on agite 4 heures à cette température, on verse alors la solution goutte à goutte dans un mélange bien agité de 5 g de bicarbonate de sodium dans
 25 50 ml d'eau, on extrait à plusieurs reprises par l'acétate d'éthyle, on évapore les extraits réunis sous vide et on obtient ainsi 1,6 g de résidu. On traite celui-ci par une suspension de 5 g de bicarbonate de sodium dans 30 ml d'eau, on agite soigneusement pendant 30 mn, on filtre à la trompe le bicarbonate non dissous, on extrait le filtrat à plusieurs reprises par l'acétate d'éthyle,
 30 on évapore celui-ci sous vide et on obtient ainsi 0,85 g de la substance désirée qui est identique à celle de l'exemple 73 (d'après la chromatographie en couche mince, le spectre de masse et le spectre RMN).

Exemple 99

La 1-[N-pyridone-(2)-acétyl] 2-cyano-aziridine

35 En agitant et en refroidissant à la glace, on mélange 3,06 g d'acide

SECRET

N-pyridone-(2)-acétique, 1,36 g de 2-cyano-aziridine et 4,9 g de dicyclohexylcarbodiimide à 31 ml de tétrahydrofuranne. Au bout de 2 heures, on laisse le mélange se réchauffer jusqu'à la température ambiante et on sépare la dicyclohexylurée. On évapore, on reprend le résidu par l'acétate de butyle, on filtre, on ajoute de la ligroïne et on provoque au moyen d'éther la cristallisation du produit gluant précipité. On obtient ainsi 2,9 g de produit, F : de 97 à 102°C (formation de bulles).

Exemple 100

La 1-(1-méthyl 3-nitropyrazole 4-carbonylglycyl) 2-cyano-aziridine

On dissout 1,14 g de N-(1-méthyl 3-nitropyrazole 4-carbonyl)glycine (F : de 159 à 161°C) dans 70 ml de tétrahydrofuranne chaud, on ajoute 0,34 g de 2-cyano-aziridine et on ajoute par portions, entre 25 et 30°C, 1,5 g de dicyclohexylcarbodiimide; on agite pendant 5 heures à la température ambiante, on laisse reposer une nuit, on filtre à la trompe la matière précipitée (dicyclohexylurée), on évapore la liqueur-mère sous vide; on triture alors le résidu (2,65 g d'huile), après 30 mn de repos, avec 10 ml de tétrahydrofuranne et on obtient 0,45 g du composé désiré, sous forme de substance cristalline, F : de 158 à 160°C; à partir de la liqueur-mère, on obtient après évaporation et trituration renouvelées, encore 0,3 g de la substance désirée, contenant encore un peu de dicyclohexylurée; on la dissout donc dans l'acétate d'éthyle chaud, on laisse reposer une nuit à la température ambiante, on filtre à la trompe pour séparer la dicyclohexylurée, on évapore la liqueur-mère et on triture à nouveau.

La préparation de la N-(1-méthyl 3-nitropyrazole 4-carbonyl)glycine s'effectue de façon analogue à l'exemple 89, à partir de 3,8 g de chlorure de 1-méthyl 3-nitropyrazole 4-carbonyl et 2,5 g d'acide amino-acétique, avec un rendement de 3,8 g.

Exemple 101

La 1-(m-trifluorométhylbenzoyl) 2-cyano-aziridine

Dans un mélange de 1,9 g d'acide m-trifluorométhylbenzoïque et 0,68 g de 2-cyano-aziridine dans 18 ml de tétrahydrofuranne, on introduit par portions, à une température entre 0 et +5°C, 2,15 g de dicyclohexylcarbodiimide, on agite pendant une heure à 0°C et pendant 3 heures à la température ambiante, on filtre à la trompe pour séparer la dicyclohexylurée précipitée, on évapore la liqueur-mère sous vide, on reprend le résidu par 50 ml d'éther absolu,

trompe pour séparer une nouvelle quantité de dicyclohexylurée. On lave le filtrat à plusieurs reprises, chaque fois avec 15 ml d'eau, on évapore la phase éther séchée et on obtient 2,2 g du composé désiré sous forme d'huile.

- 5 On purifie ce produit sur colonne de gel de silice (environ 120 fois la quantité de gel de silice, chloroforme comme éluant) et on obtient le produit désiré sous forme de substance uniforme à la chromatographie en couche mince (0,65 g). On obtient la même substance à partir du fluorure de m-trifluorométhylbenzoyle et de 2-cyano-aziridine (de façon analogue à l'exemple 43).

10 Exemple 102

La 1-phénylsulfényl 2-cyano-aziridine

- Dans un mélange de 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 1,2 g de triéthylamine dans 40 ml d'éther absolu, on introduit goutte à goutte, entre 0 et +5°C, une solution de 1,44 g de chlorure de benzènesulfényle (Eb_{0,2} : de 38 à 40°C)
- 15 dans 40 ml d'éther absolu (en l'espace d'environ 15 mn), on agite ensuite pendant une heure à 0°C et pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre à la trompe le chlorhydrate précipité, on évapore la liqueur-mère sous vide, on reprend le résidu par l'acétate d'éthyle, on secoue avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et avec de l'eau, on évapore la phase orga-
- 20 nique (1,4 g de résidu huileux), on secoue vigoureusement à quatre reprises le résidu huileux, chaque fois avec 20 ml d'éther de pétrole, on obtient 0,9 g de la substance désirée, sous forme huileuse. Elle contient encore un peu de disulfure de diphényle. L'analyse élémentaire et le spectre RMN ainsi que le spectre de masse et le spectre infra-rouge sont compatibles avec la structure.

25 Exemple 103

La 1-(2-méthylsulfinylbenzoyl) 2-cyano-aziridine

- On obtient cette substance (F : de 143 à 145°C) de façon analogue à l'exemple 90, en partant de 0,44 g de 1-(2-méthylmercaptobenzoyl) 2-cyano-aziridine, également après purification sur colonne, avec un rendement de
- 30 0,15 g.

Exemple 104

La 1-n-butylmercapto-acétylglycyl 2-cyano-aziridine

- A une suspension de 1,025 g de n-butylmercapto-acétylglycine (F : de 80 à 82°C) et 1,03 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 25 ml d'éther, on agite
- 35 pendant une heure à 0°C et pendant une heure à la température ambiante, on

Q/

5 filtre à la trompe la dicyclohexylurée formée (1,1 g, F : de 226 à 230°C), on concentre la solution à un volume d'environ 10 ml, on secoue à deux reprises, chaque fois avec 2 ml d'eau, on évapore la phase éther après séchage, et on obtient ainsi 0,98 g de la substance désirée sous forme d'huile jaune. L'analyse élémentaire, le spectre de masse et le spectre RMN sont compatibles avec la structure. La substance contient un peu de n-butylmercapto-acétylglycine.

10 On obtient la n-butylmercapto-acétylglycine servant de matière première, avec un rendement de 2,4 g, en partant de 3,4 g de chlorure de n-butylmercapto-acétyl et 2,5 g d'acide amino-acétique, de façon analogue au procédé décrit à l'exemple 89.

Exemple 105

La 1-(p-phénylbenzoyl) 2-cyano-aziridine

15 A un mélange de 0,34 g de 2-cyano-aziridine et 0,6 g de triéthylamine dans 20 ml d'éther absolu, on ajoute, à une température comprise entre 0 et +5°C, goutte à goutte, une solution de 1,08 g de chlorure de p-phénylbenzoyle dans 30 ml d'éther absolu (en 15 mn environ), on agite encore pendant une heure à 0°C et pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre à la trompe la matière précipitée, on lave à l'éther en réunissant celui-ci au filtrat, on évapore la liqueur-mère limpide, on triture le résidu avec un peu d'éther et on obtient 0,7 g de la substance désirée, F : de 104 à 106°C.

Exemple 106

La 1-(2-méthylsulfonylbenzoyl) 2-cyano-aziridine

25 A une solution de 1,2 g de triéthylamine et 0,68 g de 2-cyano-aziridine dans 20 ml de dioxanne, on ajoute goutte à goutte, à une température entre 10 et 15°C, une solution de 2,18 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzoyle brut (tiré de 6 g d'acide 2-méthylsulfonylbenzoïque dans 12 ml de chlorure de thionyle par ébullition à reflux pendant 3 heures et ensuite évaporation du chlorure de thionyle en excès), dans 20 ml de dioxanne, on agite pendant une heure à cette température et pendant une heure à la température ambiante, on filtre à la trompe pour éliminer le chlorure de triéthylammonium formé (1,29 g), on évapore la liqueur-mère sous vide, on triture le résidu avec de l'isopropanol et on obtient ainsi 1,1 g de substance, F : de 126 à 130°C, qui, après dissolution dans l'acétate d'éthyle, lavage à l'hydrogencarbonate de sodium aqueux et évaporation de l'acétate d'éthyle sous vide, donne 0,4 g de la subs-

tance désirée, F : de 135 à 137°C.

Exemple 107

La 1-(phénylmercapto-acétyl) 2-cyano-aziridine

- A une solution de 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 2,1 g de dicyclohexyl-
 5- carbodiimide dans 10 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte, à 0°C, une solu-
 tion de 1,68 g d'acide phénylmercapto-acétique dans 20 ml d'éther, on agite
 pendant une heure à 0°C et pendant 2 heures à la température ambiante, on
 filtre à la trompe la dicyclohexylurée précipitée (2,1 g), on évapore la liqueur-
 mère jusqu'à un volume de 10 ml environ, on secoue à plusieurs reprises
 10 avec du bicarbonate de sodium aqueux puis avec de l'eau, on évapore la phase
 éther et on obtient 0,8 g de la substance désirée, sous forme d'huile jaunâ-
 tre dont l'analyse élémentaire, le spectre RMN et le spectre de masse concor-
 dent avec la 1-(phénylmercapto-acétyl) 2-cyano-aziridine.

Exemple 108

15 La 1-(N-acétylméthionyl) 2-cyano-aziridine

- A une suspension de 0,38 g de N-acétyl-DL-méthionine, 0,136 g de
 2-cyano-aziridine dans 10 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte à 0°C, en
 agitant, une solution de 0,412 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 5 ml d'éther,
 on agite pendant une heure à 0°C et pendant 2 heures à la température ambian-
 20 te et on laisse reposer une nuit à la température ambiante. On filtre alors à
 la trompe la dicyclohexylurée formée, on évapore la liqueur-mère, on triture
 le résidu avec environ 3 ml d'éther et on obtient 0,35 g de la substance désirée,
 F : de 86 à 88°C.

Exemple 109

25 La 1-p-éthoxycarbonylamidobenzoyl 2-cyano-aziridine

- A une solution de 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 1,2 g de triéthylamine
 dans 50 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte à 0°C une solution de 2,27 g de
 chlorure d'éthoxycarbonylamidobenzoyl dans 50 ml d'éther, on agite pendant
 une heure à 0°C et pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre à la
 30 trompe le produit cristallisé (2,9 g) et on évapore la liqueur-mère. On triture
 le produit cristallin (2,9 g) avec 20 ml d'acétate d'éthyle, il reste 1,27 g de
 chlorure de triéthylammonium non dissous, on dilue la liqueur-mère avec 30 ml
 d'acétate d'éthyle, on secoue à plusieurs reprises, chaque fois avec 5 ml de
 solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, on évapore la phase organi-
 35 que sous vide et on obtient 0,6 g de la substance désirée, F : de 137 à 139°C.

A partir du résidu d'évaporation (1,1 g) de la liqueur-mère, on obtient encore 0,49 g de la substance désirée, que l'on dissout dans environ 20 ml d'acétate d'éthyle, on secoue la solution à trois reprises, chaque fois avec 5 ml de solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium et on évapore la phase organique sous vide, et la substance présente alors le point de fusion ci-dessus indiqué.

Exemple 110

La 1-(3-cyclohexènegcarbonyl) 2-cyano-aziridine

De façon analogue à l'exemple 107, en partant de 1,36 g de 2-cyano-aziridine, 4,2 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 40 ml d'éther et 2,52 g d'acide 3-cyclohexène 1-carboxylique dans 20 ml d'éther, on obtient 2,07 g de la substance désirée, sous forme d'huile jaune de laquelle, en la dissolvant dans 5 ml d'éther et en la laissant au repos pendant 12 heures à la température ambiante, on peut encore séparer un peu de dicyclohexylurée précipitée. L'évaporation de la liqueur-mère laisse 1,8 g d'huile jaune contenant encore un peu de dicyclohexylurée. L'analyse élémentaire, le spectre RMN et le spectre de masse confirment la structure du composé désiré.

Exemple 111

La 1-(4-cyanobenzoyl) 2-cyano-aziridine

A une solution de 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 1,2 g de triéthylamine dans 65 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte à 0°C une solution de 1,65 g de chlorure de 4-cyanobenzoyl dans 25 ml d'éther, on filtre à la trompe le chlorhydrate de triéthylamine, on évapore la liqueur-mère, on triture le résidu avec de l'éther et après purification sur colonne de gel de silice avec le chloroforme comme solvant, on obtient 0,6 g de la substance désirée, sous forme de poudre blanche, F : de 107 à 110°C.

Exemple 112

La 1-(phénylmercapto-acétamido-acétyl) 2-cyano-aziridine

A un mélange de 2,25 g de N-phénylmercapto-acétylglycine (F : de 118 à 120°C), 18 ml de tétrahydrofuranne et 0,68 g de 2-cyano-aziridine, on ajoute par portions, entre 0 et +5°C, 2,2 g de dicyclohexylcarbodiimide, on agite pendant une heure à 0°C et pendant 3 heures à la température ambiante, on filtre à la trompe la dicyclohexylurée (2,18 g, F : de 226 à 228°C), on lave au tétrahydrofuranne puis à l'éther que l'on réunit au filtrat, on évapore sous vide, on triture à plusieurs reprises le résidu huileux avec de l'éther, on



reprend l'huile non dissoute par 30 ml d'acétate d'éthyle, on laisse reposer la solution une nuit à la température ambiante, on filtre à la trompe pour séparer un peu de produit cristallin précipité, on évapore le filtrat sous vide et il reste 1,6 g de la substance désirée sous forme d'huile jaunâtre contenant encore de petites proportions d'acétate d'éthyle. L'analyse élémentaire, le spectre RMN et le spectre de masse confirment le composé désiré.

On obtient comme suit la N-phénylmercapto-acétylglycine utilisée comme matière première :

A 2,5 g de glycine dans 20 ml d'eau contenant 0,8 g de NaOH et 2 g de carbonate de sodium anhydre, on ajoute goutte à goutte, entre 10 et 15 °C, 3,73 g de chlorure de phénylmercapto-acétyle, on agite pendant 2,5 heures à cette température, on ajoute à froid 8 ml d'acide chlorhydrique concentré, on filtre à la trompe la substance précipitée au bout de 30 mn de repos, on lave à l'eau et on obtient ainsi 4,3 g de substance, F : de 118 à 120 °C.

Exemple 113

La 1-(2-phénylcyclopropane 1-carbonyl) 2-cyano-aziridine

A une solution de 1,2 g de triéthylamine et 0,68 g de 2-cyano-aziridine dans 20 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte à 0 °C une solution de 1,8 g de chlorure de 2-phénylcyclopropane 1-carbonyle dans 10 ml d'éther, on agite pendant une heure à 0 °C et pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre à la trompe le chlorhydrate de triéthylamine précipité (1,36 g), on évapore le filtrat jusqu'à un volume d'environ 20 ml, on secoue à plusieurs reprises, chaque fois avec environ 3 ml d'eau et on évapore la phase éther; il reste 1,43 g d'huile jaune. On la purifie sur une colonne de 300 g de gel de silice (avec le chloroforme comme solvant), on obtient 0,83 g de la substance désirée sous forme d'huile jaune. L'analyse élémentaire, le spectre RMN et le spectre de masse confirment la substance.

Exemple 114

La 1-(5-norbornène 2-carbonyl) 2-cyano-aziridine

De façon analogue à l'exemple 113, à partir de 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 1,2 g de triéthylamine dans 30 ml d'éther et 1,56 g de chlorure de 5-norbornène 5-carbonyle dans 10 ml d'éther, après avoir filtré à la trompe le sel de triéthylammonium (1,25 g), et avoir secoué à trois reprises le filtrat, chaque fois avec 5 ml de solution aqueuse de bicarbonate de sodium et avoir évaporé la solution étherée, on obtient 1,82 g de la substance désirée

Q

sous forme d'huile. L'analyse élémentaire, le spectre infra-rouge et le spectre de masse confirment le composé.

Exemple 115

La 1-(2-acétoxybenzoyl) 2-cyano-aziridine

De façon analogue à l'exemple 113, à partir de 1,36 g de 2-cyano-aziridine et 2,4 g de triéthylamine dans 60 ml d'éther et 3,96 g de chlorure de 2-acétoxybenzoyle dans 20 ml d'éther, après avoir filtré à la trompe le sel de triéthylammonium précipité (2,62 g), avoir secoué à trois reprises le filtrat, chaque fois avec 10 ml de solution aqueuse de bicarbonate de sodium, avoir évaporé la phase éther et purifié l'huile obtenue sur colonne de gel de silice (solvant : chloroforme), on obtient 1,27 g de la substance désirée sous forme d'huile visqueuse incolore contenant encore une petite quantité d'eau. L'analyse élémentaire, le spectre infra-rouge, le spectre RMN et le spectre de masse confirment le composé.

Exemple 116

La 1-(N-acétylpropyl) 2-cyano-aziridine

A une suspension de 1,57 g de L-N-acétylproline (F : de 116 à 118°C) et 0,68 g de 2-cyano-aziridine dans 40 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte, à 0°C, une solution de 2,06 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 10 ml d'éther, on agite pendant une heure à 0°C et pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre à la trompe la dicyclohexylurée précipitée (1,96 g), on secoue le filtrat à trois reprises, chaque fois avec 5 ml d'eau, on extrait à trois reprises les extraits réunis, chaque fois par 10 ml d'acétate d'éthyle et on obtient ainsi 1,2 g de la substance désirée sous forme d'huile visqueuse jaunâtre.

L'analyse élémentaire, le spectre RMN et le spectre de masse confirment le composé.

Exemple 117

La 1-benzylmercapto-acétyl 2-cyano-aziridine

De façon analogue à l'exemple 116, à partir de 1,82 g d'acide benzylmercapto-acétique et 0,68 g de 2-cyano-aziridine dans 40 ml d'éther et de 2 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 30 ml d'éther, mais en agitant pendant 3 heures à la température ambiante et en filtrant à la trompe la dicyclohexylurée, en lavant la liqueur-mère au moyen de bicarbonate de sodium aqueux et d'eau, en concentrant la phase éther à un volume d'environ 40 ml, en laissant reposer une nuit, en filtrant à la trompe pour séparer une nouvelle

quantité de dicyclohexylurée et en évaporant le filtrat, on obtient 2,12 g du composé désiré sous forme d'huile visqueuse incolore contenant encore de petites quantités de dicyclohexylurée. L'analyse élémentaire, le spectre infra-rouge, le spectre RMN et le spectre de masse confirment la substance.

5 Exemple 118

La 1-(3-éthoxypropionyl) 2-cyano-aziridine

De façon analogue à l'exemple 113, en partant de 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 1,2 g de triéthylamine dans 40 ml d'éther et de 1,36 g de chlorure d'éthoxypropionyle dans 40 ml d'éther, en filtrant à la trompe pour éliminer 1,36 g du chlorhydrate, en concentrant le filtrat à la moitié de son volume et en lavant au moyen de bicarbonate de sodium aqueux et d'eau, on obtient 1 g de la substance désirée sous forme d'huile jaunâtre. L'analyse élémentaire, le spectre infra-rouge, le spectre RMN et le spectre de masse confirment la substance.

15 Exemple 119

La 1-(N,N-p-diméthylaminobenzoyl) 2-cyano-aziridine

De façon analogue à l'exemple 113, en partant de 0,34 g de 2-cyano-aziridine et 0,6 g de triéthylamine dans 20 ml d'éther et de la fraction de 0,92 g de chlorure de p-diméthylaminobenzoyl brut dissous dans 20 ml d'éther, mais après avoir agité pendant 3 heures à la température ambiante, on obtient 0,3 g de la substance désirée, F : de 104 à 106°C.

Exemple 120

La 1-(6-méthylpyridine 2-carbonyl) 2-cyano-aziridine

A une solution de 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 2,4 g de triéthylamine dans 20 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte, à 0°C, 30 ml d'une solution dans l'éther de chlorure de 6-méthylpyridine 2-carbonyl (que l'on a préparé en versant 1,37 g d'acide 6-méthylpyridine 2-carboxylique dans 27 ml de chlorure de thionyle, en chauffant à 80°C jusqu'à dissolution parfaite, soit environ 1 heure, en chassant sous vide le chlorure de thionyle en excès à une température de bain d'environ 30 à 40°C et en reprenant le résidu dans 30 ml d'éther), on agite pendant une heure à 0°C et pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre à la trompe le chlorhydrate précipité, on évapore le filtrat et on triture le résidu (0,9 g) avec environ 4 ml d'éther; on obtient 0,4 g du composé désiré, F : de 120 à 122°C.

①

Exemple 121

La 1-[2-(4-chlorobenzoyl)benzoyl] 2-cyano-aziridine

On dissout 2,6 g d'acide 2-(p-chlorobenzoyl)benzoïque dans 30 ml d'éther, on ajoute 0,68 g de 2-cyano-aziridine, on introduit goutte à goutte, entre 0 et 5°C, une solution de 2 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 20 ml d'éther (en 10 mn environ), on agite pendant une heure à 0°C et pendant 4 heures à la température ambiante, on filtre à la trompe le précipité de dicyclohexylurée (2,2 g), on secoue le filtrat avec du bicarbonate de sodium aqueux et à plusieurs reprises avec de l'eau, on évapore la phase éther et on obtient 3 g de la substance désirée sous forme d'huile tenace incolore contenant encore de petites proportions de dicyclohexylurée. L'analyse élémentaire, le spectre infra-rouge, RMN et de masse confirment la substance.

Exemple 122

La 1-(4-sulfamoylbenzoyl) 2-cyano-aziridine

A une suspension de 2,01 g d'acide 4-sulfamoylbenzoïque et 0,68 g de 2-cyano-aziridine dans 30 ml de tétrahydrofurane, on ajoute par portions, à la température ambiante, 2 g de dicyclohexylcarbodiimide, on agite pendant 3 heures à la température ambiante, on filtre la dicyclohexylurée précipitée (1,4 g), on évapore le filtrat sous vide, on dissout le résidu dans 70 ml d'acétate d'éthyle, on filtre à la trompe pour éliminer 0,3 g de substance précipitée, on secoue le filtrat avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis à plusieurs reprises avec de l'eau et, après séchage, on concentre la phase organique sous vide. Le résidu (2,1 g) trituré avec de l'éther fond entre 162 et 165°C. On fait bouillir 1,7 g de ce résidu avec 170 ml de chloroforme et il reste 0,55 g de substance non dissoute, F : de 148 à 150°C. Après refroidissement de la solution, on obtient à nouveau 0,2 g de la même substance. On fait bouillir ces cristaux, 0,75 g, F : de 148 à 150°C, avec 70 ml de chloroforme et après refroidissement à la température ambiante, on obtient 0,65 g de la substance désirée, F : de 145 à 146°C.

Exemple 123

La 1-sorboyl 2-cyano-aziridine

A une solution de 1,38 g de 2-cyano-aziridine et 2,4 g de triéthylamine dans 30 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte, à 0°C, une solution de 2,6 g de chlorure de sorbyle ($E_{b_{12}}$: 73°C, obtenu à partir d'acide sorbique et de chlorure de thionyle dans le benzène) dans 10 ml d'éther, on agite pendant une heure

à 0°C et pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre à la trompe le chlorhydrate précipité (2,68 g), on secoue à plusieurs reprises le filtrat avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, on évapore la phase éther et on obtient ainsi 2,72 g de résidu. On purifie 1 g de celui-ci sur colonne de gel de silice (200 g de gel, solvant : toluène/dioxanne 9 : 1) et on obtient ainsi 0,75 g de la substance désirée, λ : de 56 à 58°C.

Exemple 124

La 1-(rhodanine N-méthylcarbonyl) 2-cyano-aziridine

A une solution de 0,34 g de 2-cyano-aziridine et 1,06 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 20 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte à la température ambiante une solution de 0,95 g d'acide rhodanine N-acétique dans 30 ml d'éther, on agite pendant 3 heures à la température ambiante, on filtre le produit cristallin précipité (1,8 g), on secoue avec de l'acétate d'éthyle (10 ml) et après évaporation sous vide, on obtient 0,6 g du composé désiré sous forme d'huile visqueuse orange contenant de petites quantités d'acétate d'éthyle. La substance ne se conserve pas longtemps à la température ambiante. L'analyse élémentaire, le spectre infra-rouge, RMN et de masse confirment la substance.

Exemple 125

La 1-(5-phénylhydantoyl) 2-cyano-aziridine

A une suspension de 1,94 g de N-phényl N'-carboxyméthylurée (F : de 195 à 197°C) et 0,68 g de 2-cyano-aziridine dans 40 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte en agitant une solution de 2 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 20 ml d'éther, on agite pendant 4 heures à la température ambiante et on laisse reposer une nuit. On filtre alors à la trompe, on lave le produit solide (3,6 g) à l'éther, on le triture avec 100 ml d'acétate d'éthyle, on filtre à la trompe la dicyclohexylurée non dissoute (F : de 225 à 227°C), on lave le filtrat avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis encore plusieurs fois à l'eau, on sèche la phase organique, on évapore la solution sous vide, on triture le résidu solide avec de l'éther et on obtient ainsi 1,1 g de la substance désirée (F : de 114 à 116°C) qui contient de petites quantités de 3-phénylhydantolne et de dicyclohexylurée.

Exemple 126

La 1-(4-acétamidométhyl 1-cyclohexanecarbonyl) 2-cyano-aziridine

A 3,94 g d'acide trans-4-acétamidométhylcyclohexane 1-carboxylique

(F : de 148 à 152°C); 1,36 g de 2-cyano-aziridine et 80 ml de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte, à la température ambiante, une solution de 4 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 20 ml de tétrahydrofurane, on agite pendant 4 heures à la température ambiante et on laisse reposer une nuit. On
5 filtre alors à la trompe la substance solide (5,6 g), on lave avec du tétrahydrofurane et de l'éther que l'on réunit au filtrat, on évapore celui-ci sous vide et il reste 4,18 g d'huile. On dissout alors l'huile dans de l'acétate d'éthyle, on secoue la solution avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et ensuite plusieurs fois avec de l'eau, on évapore la phase organique, on triture à plusieurs reprises le résidu huileux (3,3 g) avec de l'éther
10 et on obtient ainsi 1,8 g de substance, F : de 97 à 100°C qui, après trituration avec de l'acétate d'éthyle (environ 50 ml) donne 0,5 g de matière non dissoute, F : de 190 à 193°C, tandis que le filtrat évaporé sous vide, trituré avec de l'éther, donne 1 g de la substance désirée, F : de 92 à 94°C.

15 Exemple 127

La 1-(1-p-chlorophénylcyclopentane 1-carbonyl) 2-cyano-aziridine

Dans un mélange de 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 1,2 g de triéthylamine dans 40 ml d'éther, on verse goutte à goutte, entre 0 et +5°C, une solution de 2,43 g de chlorure de 1-(4-chlorophényl) 1-cyclopentanecarbonyle (Eb₁₂ :
20 176 à 178°C) dans 40 ml d'éther, on agite pendant 1 heure à 0°C et pendant 2 heures à la température ambiante, on filtre à la trompe le chlorhydrate précipité (1,35 g), on secoue le filtrat avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et à plusieurs reprises avec de l'eau, on sèche la phase éther et on l'évapore et il reste 2,5 g d'huile qui se solidifie après un certain temps
25 de repos. On obtient ainsi 2,5 g de la substance désirée, F : de 80 à 82°C.

Exemple 128

La cyclohexane 1,2-dicarbonyl-bis-1-(2-cyano-aziridine)

Dans une suspension de 1,72 g d'acide cis-cyclohexane-1,2-dicarboxylique et 1,38 g de 2-cyano-aziridine dans 30 ml d'éther, on verse goutte à goutte
30 une solution de 4,1 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 20 ml d'éther, on agite pendant 2 heures à la température ambiante, on laisse reposer une nuit, on filtre à la trompe la dicyclohexylurée formée (F : de 227 à 230°C), on secoue le filtrat à plusieurs reprises avec de l'éther, on évapore la phase éther et on obtient ainsi 3,02 g d'huile jaune. On la purifie sur colonne de gel de silice
35 (600 g de gel, solvant : toluène/dioxane 8 : 2). On obtient ainsi 1,02 g de la

substance désirée sous forme d'huile visqueuse incolore contenant un peu d'eau et de dioxanne. L'analyse élémentaire, le spectre infra-rouge, RMN et de masse confirment la structure de la substance désirée.

Exemple 129

5 La 1-(3-camphocarboxyl) 2-cyano-aziridine

A une solution de 1,96 g d'acide DL-3-camphocarboxylique et 0,68 g de 2-cyano-aziridine dans 60 ml d'éther, à la température ambiante, on ajoute goutte à goutte une solution de 2 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 20 ml d'éther, on agite pendant 3 heures puis on laisse reposer une nuit. On
10 filtre à la trompe la dicyclohexylurée formée (2,18 g), on évapore le filtrat jusqu'à un volume d'environ 50 ml et on laisse reposer une nuit en réfrigérateur; il précipite à nouveau 0,03 g de dicyclohexylurée. On filtre à la trompe, on évapore le filtrat sous vide (en terminant sous vide poussé) et on obtient
15 ainsi 2,44 g de la substance désirée sous forme d'huile visqueuse incolore contenant de petites quantités d'acide 3-camphocarboxylique. L'analyse élémentaire, le spectre infra-rouge, RMN et de masse confirment la structure de la substance désirée.

Exemple 130

La 1-(3-acétylpropionyl) 2-cyano-aziridine

20 A une solution de 3,48 g d'acide lévulique et 2,04 g de 2-cyano-aziridine dans 90 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte à la température ambiante une solution de 6 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 45 ml d'éther, on agite pendant 5 heures à la température ambiante, on laisse reposer une nuit, on filtre alors
25 à la trompe la dicyclohexylurée formée (5,7 g, F : de 226 à 228°C), on évapore le filtrat à environ 1/3 de son volume, on secoue avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et à deux reprises avec de l'eau, on évapore la phase éther et il reste 4,3 g d'huile. On extrait à nouveau à plusieurs reprises la phase aqueuse par l'acétate d'éthyle, on réunit les extraits, on évapore sous vide; il reste 1,2 g d'huile principalement formée de la substance désirée et
30 de 2-cyano-aziridine. On laisse reposer quelques jours l'huile résiduelle (4,3 g) dans un réfrigérateur, on obtient un produit cristallin collant que l'on triture à plusieurs reprises avec environ 10 ml d'eau. Il reste 1,05 g de cristaux de N-3-acétylpropionyldicyclohexylurée, F : de 93 à 94°C. On extrait immédiatement des filtrats à plusieurs reprises par l'acétate d'éthyle, on
35 sèche les extraits réunis et on les évapore sous vide. On obtient ainsi 2,8 g



de la substance désirée sous forme d'huile incolore. L'analyse élémentaire et le spectre infra-rouge, RMN et de masse confirment la structure du composé désiré.

Exemple 131

5 La thiodiglycolyl-bis-1-(2-cyano-aziridine)

On agite pendant 2 heures au bain de glace une solution de 3 g d'acide thiodiglycolique et 8,6 g de dicyclohexylcarbodiimide avec 2,7 g de 2-cyano-aziridine dans 60 ml de tétrahydrofuranne. Après avoir séparé la dicyclohexylurée précipitée, on purifie sur colonne de gel de silice au moyen d'acé-
10 tate d'éthyle et on obtient 2,5 g d'une huile incolore.

Exemple 132

La diglycolyl-bis-1-(2-cyano-aziridine)

On recristallise dans le mélange acétate d'éthyle/éther le produit obtenu à partir de 1,34 g d'acide diglycolique de la façon décrite plus haut.
15 On obtient ainsi 0,75 g fondant à 112°C.

Exemple 133

La 1-(11-acétylamino-undécanoyl) 2-cyano-aziridine

De façon analogue à ce qui précède, en partant de 2,43 g d'acide 11-acé-
tamino-undécanoïque, on obtient 0,85 g d'une huile qui cristallise dans l'éther
20 et fond alors entre 62 et 65°C.

Exemple 134

La benzènephosphono-bis-1-(2-cyano-aziridine)

On dissout 3 g de 2-cyano-aziridine et 6,1 ml de triéthylamine dans
120 ml de dioxanne. Puis on agite goutte à goutte 3,9 g de dichlorure de ben-
25 zènephosphonyle, on laisse reposer une nuit à la température ambiante puis
on sépare le sel précipité. On purifie le résidu sur une colonne de gel de silice
au moyen de dioxanne. On obtient ainsi, après traitement par la ligroïne,
0,85 g de cristaux, F : de 116 à 121°C.

Exemple 135

30 L'éthoxyphosphoryl-bis-1-(2-cyano-aziridine)

On dissout 2,7 g de 2-cyano-aziridine et 5,6 ml de triéthylamine dans
26 ml d'éther absolu. En refroidissant à la glace, on ajoute goutte à goutte
3,2 g de dichlorure d'éthylphosphoryle dans 32 ml d'éther absolu. Après une
nuit de repos à la température ambiante, on sépare le sel précipité et on ob-
35 tient 2,3 g d'une huile jaunâtre.

Q

Exemple 136La 1-(phénoxyhydroxyphosphoryl) 2-cyano-aziridine

- On met en suspension 1,74 g de phosphate de monophényle et 1,39 ml de triéthylamine dans 17,4 ml de tétrahydrofuranne. Après avoir ajouté
- 5 0,68 g de 2-cyano-aziridine, on obtient une solution limpide à laquelle on ajoute, au bain de glace, 2,16 g de dicyclohexylcarbodiimide. Au bout de 2 heures, on sépare la dicyclohexylurée précipitée et après concentration, on obtient 2,4 g de sel de triéthylammonium sous forme d'huile jaunâtre.

Exemple 13710 La dithiodiacétyl-bis-1-(2-cyano-aziridine)

- On dissout 3,6 g d'acide dithiodiacétique dans 72 ml d'éther, on refroidit et on ajoute 2,7 g de 2-cyano-aziridine et 8,6 g de dicyclohexylcarbodiimide. Au bout de 2 heures, on élimine la dicyclohexylurée précipitée et on purifie le résidu sur colonne de gel de silice au moyen du mélange xylène/méthyl-
- 15 éthylcétone. On obtient ainsi 2,2 g d'une huile jaunâtre.

Exemple 138La (R)(-)-1-(α -méthoxyphénylacétyl) 2-cyano-aziridine

- On dissout 1 g d'acide (R)(-)-2-méthoxy 2-phénylacétique dans 10 ml d'éther. En refroidissant à la glace, on ajoute 1,3 g de dicyclohexylcarbodiimide et au bout de 15 mn, 0,4 g de 2-cyano-aziridine dans 2 ml d'éther. Au bout
- 20 de 2 heures au bain de glace, on sépare la dicyclohexylurée précipitée, on évapore le filtrat et on obtient 1,2 g d'une huile.

$$[\alpha]_D^{20} = -99,0^\circ \text{C} (c = 0,5, \text{éthanol}).$$

La (S)(+)-1-(α -méthoxyphénylacétyl) 2-cyano-aziridine

- 25 En partant de l'acide (S)(+)-2-méthoxy 2-phénylacétique, on obtient de façon analogue l'antipode optique également sous forme d'huile.

$$[\alpha]_D^{20} = +89,9^\circ \text{C} (c = 0,5, \text{éthanol}).$$

Exemple 139La 1-N-mésylglycyl 2-cyano-aziridine

- 30 On agite pendant 2 heures au bain de glace une suspension de 3 g de N-mésylglycine dans 30 ml d'éther avec 1,36 g de 2-cyano-aziridine et 4,32 g de dicyclohexylcarbodiimide. On sépare alors la dicyclohexylurée précipitée et on concentre. Dans le mélange acétate d'éthyle/ligroïne, on obtient finalement 1,17 g de cristaux blancs, F : de 83 à 88°C.

- 5 On met en suspension 2,11 g de dichlorure de l'acide benzène-thiophosphonique dans 21 ml d'éther absolu. Entre 0 et 5°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 2,11 g de dichlorure de l'acide benzène-thiophosphonique dans 21 ml d'éther absolu. Au bout de 2 heures, on sépare le sel précipité, on concentre le filtrat et on purifie le résidu sur colonne de gel de silice au moyen d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 1,75 g d'une huile jaunâtre.

Exemple 141

- 10 La 1-phénoxyphosphoryl-bis-1-(2-cyano-aziridine)

On met 5,4 g de 2-cyano-aziridine et 11,1 ml de triéthylamine dans 108 ml d'éther absolu. Entre 5 et 10°C, on ajoute goutte à goutte 8,4 g de dichlorure de phénoxyphosphoryle dans 84 ml d'éther absolu. Au bout de 1,5 heure, on sépare le sel précipité et on purifie le filtrat sur colonne de gel de silice au moyen d'acétate d'éthyle. Rendement 0,7 g. F : de 81 à 88°C.

Exemple 142

- La 1-(bis-phénylaminophosphoryl) 2-cyano-aziridine

20 En refroidissant à la glace, on ajoute goutte à goutte une solution de 2,67 g de chlorure de dianilide phosphorique dans une quantité 10 fois plus grande de tétrahydrofurane absolu à une solution de 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 1,38 ml de triéthylamine dans 13,6 ml de tétrahydrofurane. Au bout de 2 heures, on sépare le sel et on concentre. En secouant avec de l'acétate d'éthyle, on obtient 1,26 g, F : de 169 à 172°C.

Exemple 143

- 25 La 1-(benzène-méthoxyphosphonyl) 2-cyano-aziridine

De façon analogue, avec 5 g de chlorure de benzène-méthoxyphosphonyle, on obtient 1,9 g d'une huile jaune clair.

Exemple 144

- La 1-diméthoxyphosphoryl 2-cyano-aziridine

30 De façon analogue, avec le chlorure de diméthylphosphoryle, on obtient le composé désiré sous forme d'huile. Les spectres confirment la structure indiquée.

Exemple 145

- La 1-(3-méthylmercaptopyridazine 6-carbonyl) 2-cyano-aziridine

35 On met en suspension 2,2 g de 3-carboxy 6-méthylmercaptopyridazine



dans 22 ml d'éther, on ajoute 0,88 g de 2-cyano-aziridine et 2,8 g de dicyclohexylcarbodiimide puis on agite pendant 2 heures au bain de glace. Après une nuit de repos à la température ambiante, on filtre à la trompe la suspension épaisse, on concentre et on purifie sur colonne de gel de silice au moyen d'acétate d'éthyle. On obtient 0,4 g, F : de 97 à 100°C.

Exemple 146

La 1- [N-(pyridine 2-carbonyl)glycyl] 2-cyano-aziridine

On met en suspension 3,6 g de N-(pyridine 2-carbonyl)glycine dans 36 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 1,36 g de 2-cyano-aziridine et 4,3 g de dicyclohexylcarbodiimide et on agite pendant 2 heures au bain de glace. Après avoir séparé la dicyclohexylurée, on obtient 2,85 g d'huile jaunâtre.

Exemple 147

La 1-(éthaneméthoxyphosphonyl) 2-cyano-aziridine

On dissout 1,29 g de 2-cyano-aziridine dans 13 ml d'éther absolu, on ajoute 2,63 ml de triéthylamine et on ajoute goutte à goutte, en refroidissant à la glace, 2,7 g de chlorure d'éthaneméthoxyphosphonyle. Au bout de 3 jours, on sépare le chlorhydrate de triéthylamine précipité et on obtient 2,95 g d'une huile jaunâtre hydrosoluble.

Exemple 148

La 1-[N- α -(L)-phénéthylsuccinamoyl] 2-cyano-aziridine

On agite pendant 2 heures au bain de glace 2,21 g de semi-amide N- α -(L)-phénéthylsuccinique, 0,68 g de 2-cyano-aziridine et 2,16 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 22 ml de tétrahydrofurane. Après une nuit de repos, on sépare la dicyclohexylurée précipitée et on obtient une huile jaunâtre.

$[\alpha]_D^{20} = -94,2^\circ\text{C}$ (c = 0,5, éthanol).

Exemple 149

La 1-[N- α -(D)-phénétylsuccinamoyl] 2-cyano-aziridine

On l'obtient de façon analogue, en partant de l'acide D. L'huile jaunâtre a une rotation spécifique $[\alpha]_D^{20}$ de +92,0°C (c = 0,5, éthanol).

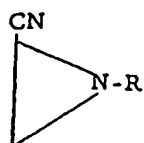
Exemple 150La 1-(N-acétylglycyl)-2-cyano-aziridine

On introduit 11.7 g de N-acétylglycine dans 400 ml de chlorure de méthylène absolu, on ajoute 11.5 ml de N-méthylmorpholine. Après
5 le refroidissement au bain de glace on ajoute goutte à goutte une solution de 13.8 ml d'isobutylester de chlorure d'acide formique dans 100 ml de chlorure de méthylène absolu et au bout de 15 mn une solution de 6.8 g de 2-cyano-aziridine dans 100 ml de chlorure de méthylène. On agite à froid pendant 2 heures. On laisse reposer
10 une nuit à la température ambiante, on évapore sous vide et on reprend par l'acétone; il reste le chlorhydrate de la N-méthylmorpholine. Le résidu de l'évaporation de l'acétone est recristallisé d'un mélange d'éther-méthanol 1:1. On obtient 8.4 g d'un produit de cristallisation blanc et hydrosoluble, qui est
15 identique ainsi au produit de l'exemple 30 qu'au produit de réaction de la 2-cyano-aziridine avec la chlorure de l'acétylglycyl dans l'acétate d'éthyle en présence de triéthylamin.



REVENDEICATIONS

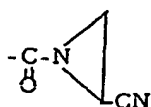
1. Nouvelles 1-acyl 2-cyano-aziridines répondant à la formule générale :



(I)

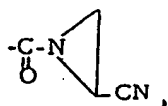
dans laquelle : R est le radical $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-R}_1$, et dans ce radical :

- R_1 est un atome d'hydrogène, un groupe nitrile, carbamoyle, un radical alcoxy-carbonyle inférieur ou acyle inférieur, un groupe cyclo-alkyle saturé ou insaturé, éventuellement substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, par un groupe nitrile, aryle, aryloxy-carbonyle, alcoyle inférieur, acyloyle, alcoxycarbonyle inférieur portant éventuellement un groupe N, N-dialkylamino inférieur, par un groupe alkyle inférieur portant éventuellement un groupe uréido, acylamine inférieur ou acyloyle, par un groupe amino portant carbamoyle, alcoxycarbonyle ou acyle, ou encore par le radical :



ou éventuellement condensé avec un noyau phényle ou pouvant contenir un pont hydrocarbure de 1 à 3 atomes de carbone ou un pont oxygène, ou encore

- R_1 est un radical

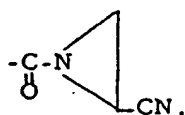


un radical alkyle ou alcényle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 2 à 18 atomes de carbone,

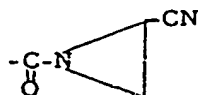
- une chaîne hydrocarbure saturée ou insaturée droite ou ramifiée éventuellement substituée une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe nitrile, nitro, aryle, aryloyle, arylmercapto, un groupe hétéarylmercapto éventuellement substitué, un groupe cyclo-alkyle saturé ou insaturé éventuellement ponté par 1 à 3 atomes de carbone, un groupe carbamoyle éventuellement alkylé sur l'azote, un groupe alcoxycarbonyle inférieur éventuellement substitué par un groupe N, N-dialkylamine, un groupe sulfamoyle éventuellement alkylé sur l'azote, un groupe acide carbamique éventuellement alkylé sur l'azote; R_1 peut également être un groupe acyle, acyloyle, alkylsulfonyle ou alkylsul-

6

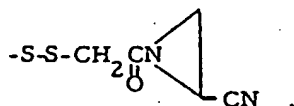
finyle inférieur ou un groupe alkylmercapto ou alcoyle inférieur, qui peuvent être éventuellement substitués par un groupe phényle ou par le radical



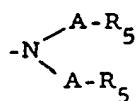
- 5 ou un radical hétérocyclique aromatique ou non éventuellement substitué, ou le groupe :



ou un radical dialcoxyphosphoryloxyle ou dialcoxyphosphonyle inférieur, ou le radical

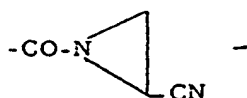


- 10 ou un groupe

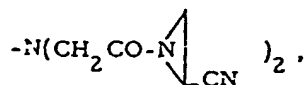


dans lequel les radicaux -A-R_5 peuvent être semblables ou différents, et dans lequel A est un trait de valence, un groupe carbonyle, thiocarbonyle ou $\text{-CO-CH}_2\text{-}$ et R_5 est un atome d'hydrogène, un groupe nitrile ou aryle, un groupe alkyle ou alcényle inférieur à chaîne droite ou ramifiée une ou plusieurs fois substitué par un atome d'halogène, un groupe aryle, un radical

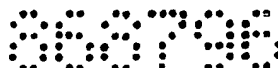
- 15



ou un radical



- 20 un groupe alcoyle inférieur éventuellement arylé, un groupe alkylmercapto, alkylsulfinyle ou alkylsulfonyl inférieur, un groupe amino éventuellement substitué une ou plusieurs fois par des groupes phényle, hétéryle, alkyle inférieur, alkylsulfonyl, acylaminocarbimidoyle ou acyle, ou R_5 est un radical méthylène-amino éventuellement substitué par un groupe hétérocyclique aromatique portant éventuellement des substituants ou par un groupe aryle ou alkyle inférieur, ou encore R_5 est un groupe arylmercapto, arylsulfinyle ou arylsulfonyl, un groupe aryloxyle ou cyclo-alkyle ou un groupe hétérocyclique aromatique ou non, éventuellement substitué,
- 25



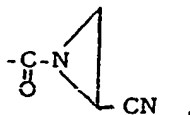
le radical aryle de tous les groupes mentionnés pouvant porter éventuellement un ou plusieurs substituants qui sont des halogènes, des groupes nitrile, nitro, sulfamoyle, des groupes carbamoyle éventuellement alkylés sur N, des groupes trifluorométhyle, phényle, phénoxy, méthylènedioxy, des groupes alkyle, alcoyle, acyle, acyloxy, alcoxycarbonyl, alkylmercapto, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl inférieurs ou phénylsulfonyl, des groupes amine portant un ou plusieurs substituants alkyle, phényle ou acyle ou encore des radicaux :



10 ou encore R_1 est un radical hétérocyclique aromatique ou non, éventuellement substitué,

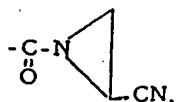
ou R_1 est un radical aryle portant un ou plusieurs substituants qui sont : des halogènes, des groupes nitrile, trifluorométhyle, sulfamoyle, des groupes phényle, phénoxy et phénylsulfonyl éventuellement substitués par un halogène, un groupe alkyle ou alcoyle ou par le radical :

15

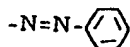


des groupes méthylènedioxy, des groupes alkyle inférieurs portant éventuellement des substituants choisis parmi le carbamoyle, et les alcoxycarbonyl, alcoyle, acyloxy, N-alkylaminocarbonyloxy, N-alcoxycarbonylamine et N-acylamine inférieurs, des groupes alcoyle, acyle, acyloxy, alkylmercapto, alcoxycarbonyl, alkylsulfinyle et alkylsulfonyl inférieurs, des groupes amino substitués éventuellement par des groupes alkyle, aryle, acyle ou alcoxycarbonyl ou par un radical carbamoyle éventuellement substitué par des groupes alkyle ou aryle, ou des groupes carbamoyle éventuellement alkylés sur l'azote, ou des radicaux

25



ou des radicaux



R pouvant aussi être le radical $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}_2$

dans lequel : n est égal à 0 ou 1 et R_2 est un groupe alkyle ou alcényle à



chaîne droite ou ramifiée, pouvant éventuellement porter un ou plusieurs substituants halogènes, un radical cyclo-alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par des groupes phényle, des halogènes, des groupes nitro, des groupes alkyle, alcoyle, alkylmercapto et alkylsulfonyl inférieurs, ou un

5 radical hétéryle éventuellement substitué, ou encore

R est le radical $-\text{SO}_2-\text{R}_2'$,

R_2' étant un groupe amino éventuellement alkylé sur l'azote, un groupe alkyle ou alcényle à chaîne droite ou ramifiée pouvant éventuellement porter un ou plusieurs substituants halogène ou N-acylamino, un groupe cyclo-alkyle, un

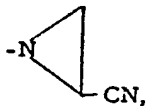
10 groupe phényle substitué par des groupes alcoyle, phénoyle ou phényle, un radical naphthyle ou un radical hétéryle éventuellement substitué, ou encore

R est le radical



dans lequel Z est un atome d'oxygène ou de soufre, R_3 et R_4 peuvent être

15 semblables ou différents et sont un groupe hydroxyle, pipéridino, anilino, N-alcoycarbonylamino, phényle, phényloyle, un groupe alkyle ou alcoyle inférieur ou le radical



ou encore R_3 et R_4 forment ensemble un groupe alkylènedioxy inférieur, ou bien

20 R est un radical d'acide 3-camphocarboxylique, abiétique ou 6-acétamidopénicillanocarboxylique, tous les radicaux hétérocycliques, aromatiques ou non, mentionnés pouvant porter un ou plusieurs substituants qui sont des halogènes, des groupes nitro, phényle, acyle, acyloyle, alkyle, alcoyle, alkylmercapto, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl inférieurs ou des groupes amino éventuellement

25 substitués par un ou plusieurs groupes alkyle, aryle ou acyle, les groupes hétérocycliques azotés pouvant être oxydés,

ainsi que les sels pharmacologiquement tolérés de ces composés

2. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir la 2-cyano-aziridine sur des composés de formule générale :

30



(II)

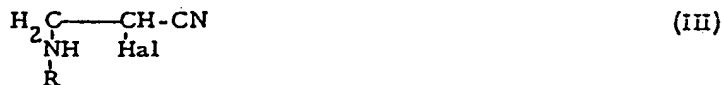
dans laquelle R a la même signification que dans la formule I et X est un groupe hydroxyle, un halogène, un groupe azide, des groupes alcoyle, alcoycarbonyl ou phénoycarbonyloyle inférieurs ou le radical $-\text{OR}$, les deux radicaux R pouvant être semblables ou différents, la

9

réaction s'effectuant dans un solvant inerte, éventuellement en présence d'agents de condensation fixant l'eau ou les acides.

3. Procédé de préparation de composés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on cyclise en présence d'accepteurs d'acide des composés

5 de formule générale :



dans laquelle R a la même signification que dans la formule I et Hal est un atome d'halogène.

4. Procédé selon la revendication 2 ou 3, caractérisé en ce qu'ensuite,
10 on convertit de manière en elle-même connue les composés de formule générale I en d'autres composés de formule générale I, et qu'éventuellement, de manière en elle-même connue, on convertit les composés de formule générale I en sels pharmacologiquement tolérés.

5. Médicaments contenant une substance active selon la revendication 1,
15 ainsi que des véhicules pharmacologiquement tolérés, en eux-mêmes connus.

6. Application des composés selon la revendication 1 comme médicaments immuno-stimulateurs, en particulier dans la lutte contre le cancer et contre les infections par des micro-organismes pathogènes.

BRUXELLES, le 6 JUL. 1978

P. par

Bochinger
Hanslein GmbH

P. par BUREAU VANDER HAEGHEN

[Signature]

ABSTRACT

Text Not Available.

CLAIMS

corresponding document: **US4267174**

What we claim is:

1. A 1-acyl-2-cyanoaziridine of the formula ##STR17## in which R1 is (a) a cyclic aliphatic hydrocarbon radical with 3 to 7 carbon atoms, (b) a straight-chained or branched hydrocarbon radical with 1 to 5 carbon atoms which is mono- or di-substituted by (1) a carbamoyl optionally mono- or di-substituted by a lower alkyl group, (2) a lower alkoxy carbonyl, (3) a lower alkoxy or a lower alkylthio substituted by a radical or the formula ##STR18## (4) an acylamino group of the formula ##STR19## in which R5 is hydrogen, lower alkoxy, vinyl or lower alkyl, (c) a phenyl group which is substituted by a phenyl group, ##STR20## ##STR21## or a pharmacologically compatible salt thereof.
2. A compound according to claim 1 wherein such compound is thiodiglycolyl-bis-1-(2-cyanoaziridine) or a pharmacologically compatible salt thereof.
3. An immune-stimulating composition of matter consisting essentially of an immune-stimulating effective amount of a compound or salt according to claim 1 in combination with a pharmacologically compatible diluent.
4. The method of stimulating an immune response in a patient comprising administering to the patient an immune-stimulating effective amount of a composition according to claim 3.
5. The method of increasing the number of leucocytes in the system of a patient comprising administering to the patient a leucocyte-increasing effective amount of a composition according to claim 3.
6. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-(N,N-diethylsuccinamoyl)-2-cyanoaziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.
7. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-cyclopropylcarbonyl-2-cyanoaziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.
8. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-2-cyanoaziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.
9. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-acryloylamidoacetyl-2-cyanoaziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.
10. A compound according to claim 1 wherein such compound is N,N'-terephthaloyl-bis-1-(2-cyanoaziridine) or a pharmacologically compatible salt thereof.
11. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-(p-phenylbenzoyl)-2-cyanoaziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.
12. A compound according to claim 1 wherein such compound is diglycolyl-bis-(2-cyanoaziridine) or a pharmacologically compatible salt thereof.

13. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-[N-.alpha.-(D)-phenethylsuccinamoyl]-2-cyanoaziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.
14. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-cyclohexylacetamidoacetyl-2-cyanoaziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.
15. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-phenoxyacetamidoacetyl-2-cyanoaziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.
16. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-methoxysuccinyl-2-cyanoaziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.
17. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-succinamoyl-2-cyanoaziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.
18. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-(N-acetylglucyl)-2-cyanoaziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.
19. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-(N-formylglycyl)-2-cyanoaziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.
20. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-(N-ethoxycarbonylglucyl)-2-cyanoaziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.
21. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-(N-acetyl-D-alanyl)-2-cyano(D- and L-) aziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.
22. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-(N-methoxyacetylglucyl)-2-cyanoaziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.
23. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-(6-acetylaminohexanoyl)-2-cyanoaziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.
24. A compound according to claim 1 wherein such compound is 1-cyclohexylcarbonyl-2-cyanoaziridine or a pharmacologically compatible salt thereof.

DESCRIPTION

corresponding document: **US4267174**

The present invention is concerned with new 1-acyl-2-cyanoaziridines and with the preparation thereof.

It is known from German Democratic Republic Patent Specification No. 110,492 that 1-acyl-2-cyanoaziridines are cytostatically active. For example, after the intravenous administration of 1-carbamoyl-2-cyanoaziridine to rats, a marked increase of the leucocytes and of the lymphocytes was observed, whereas the number of erythrocytes remained almost unchanged; furthermore a marked increase in antibody-forming spleen cells was observed (see Federal Republic of Germany Patent Specification No. 2,528,460). Consequently, this compound can also be used therapeutically in the case of infections brought about by pathogenic micro-organisms and viruses. However, a great disadvantage is the complete ineffectiveness of this compound when administered orally.

Thus, the problem exists of finding cancerostatic and immune-stimulating therapeutic compounds which, while having the same or increased effectiveness and lower toxicity, can also be administered orally.

We have now found a group of new 1-acyl-2-cyanoaziridines which also when administered orally bring about marked leucocytosis with an immune-stimulating action and can, therefore, be used as immune-stimulating therapeutics.

Thus, according to the present invention, there are provided 1-acyl-2-cyanoaziridines of the general formula: ##STR2## wherein R is a radical of the general formula ##STR3## in which R1 is a hydrogen atom or a nitrile, carbamoyl, lower alkoxy carbonyl or acyl radical or a saturated or unsaturated cycloaliphatic hydrocarbon radical which can be substituted one or more times by halogen, nitrile, aryl, aryloxy carbonyl, lower alkoxy or acyloxy or by lower alkoxy carbonyl, optionally substituted by a lower N,N-dialkylamino radical, or by lower alkyl, optionally substituted by a ureido, lower acylamino or acyloxy radical, or by an amino group substituted by carbamoyl, alkoxy carbonyl or acyl, or by a radical of the formula: ##STR4## or which can optionally be condensed with a phenyl radical or can contain a hydrocarbon bridge member containing up to 3 carbon atoms or an oxygen bridge member, or R1 is a radical of the formula: ##STR5## or a straight-chained or branched saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon radical containing 2 to 18 carbon atoms; or R1 is a straight-chained or branched, saturated or unsaturated hydrocarbon chain which is substituted one or more times by nitrile, halogen, nitro, aryl, aryloxy, arylthio, optionally substituted heterarylthio, saturated or unsaturated cycloaliphatic hydrocarbonyl, which can contain a bridge containing up to 3 carbon atoms, optionally N-alkylated carbamoyl, lower alkoxy carbonyl, optionally substituted by an N,N-dialkylamino group, optionally N-alkylated sulphamoyl or optionally N-alkylated carbamic acid group; or by a lower acyl, acyloxy, alkylsulphonyl or alkylsulphinyl group or a lower alkylthio or alkoxy group, optionally substituted by phenyl or by a radical of the formula: ##STR6## or by an optionally substituted aromatic or non-aromatic heterocyclic radical, or by a radical of the formula: ##STR7## or by a lower dialkoxyphosphoryloxy or dialkoxyphosphonyl radical, or by a radical of the formula: ##STR8## or a radical of the general formula: ##STR9## in which the groups --A--R5 can be the same or different, A being a valency bond, a carbonyl, thiocarbonyl or --CO--CH2 -- group and R5 being hydrogen, nitrile, aryl, a lower straight-chained or branched, saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon radical, which can optionally be substituted one or more times by halogen, aryl, a radical of the formula: ##STR10## or R5 being a lower alkoxy radical optionally substituted by aryl, or a lower alkylthio, alkylsulphinyl or alkylsulphonyl group, an amino group optionally substituted one or more times by phenyl, heteroaryl, lower alkyl, alkylsulphonyl, acylamidocarbimidoxy or acyl, or an N-methyleneamino radical substituted by an optionally substituted aromatic heterocyclic radical or by an aryl or lower alkyl group, or being an arylthio, arylsulphinyl or arylsulphonyl group or an aryloxy or a cycloalkyl radical or being an optionally substituted aromatic or non-aromatic heterocycle, the aryl radicals in all of the said groups being optionally substituted one or more times by halogen, nitrile, nitro, sulphamoyl, optionally N-alkylated carbamoyl, trifluoromethyl, phenyl, phenoxy, methylenedioxy group, lower alkyl, alkoxy, acyl, acyloxy, alkoxy carbonyl, alkylthio, alkylsulphinyl, alkylsulphonyl, phenylsulphonyl, amino substituted one or more times by alkyl, phenyl or acyl, or by a radical of the formula: ##STR11## or R1 is an optionally substituted aromatic or nonaromatic heterocyclic radical, or R1 is an aryl radical which is substituted one or more times by halogen, nitrile, trifluoromethyl or sulphamoyl, or by phenyl, phenoxy or phenylsulphonyl radical optionally substituted by halogen, alkyl, alkoxy or a radical of the formula: ##STR12## or by a methylenedioxy group, or by a lower alkyl radical optionally substituted by carbamoyl, lower alkoxy carbonyl, alkoxy, acyloxy, N-alkylaminocarbonyloxy, N-alkoxy carbonylamino or N-acylamino, or by a lower alkoxy, acyl, acyloxy, alkylthio, alkoxy carbonyl, alkylsulphinyl or alkylsulphonyl group, or by an amino group substituted by alkyl, aryl, acyl or alkoxy carbonyl or by carbamoyl optionally substituted by alkyl or aryl, or by an optionally N-alkylated

carbamoyl group, or by a radical of the formula: ##STR13## or R is a radical of the general formula --S(O)n--R₂, in which n is 0 or 1 and R₂ is a straight-chained or branched, saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon radical which can optionally be substituted one or more times by halogen, or is a cycloalkyl radical or is an aryl radical optionally substituted by phenyl, halogen, nitro, lower alkyl, alkoxy, alkylthio or alkylsulphonyl or is an optionally substituted hetaryl radical; or R is a radical of the general formula --SO₂--R₂', in which R₂' is an optionally N-alkylated amino group, a straight-chained or branched, saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon radical which can be optionally substituted one or more times by halogen or by N-acylamino group or is a cycloalkyl radical or a phenyl radical substituted by alkoxy, phenoxy or phenyl; or is a naphthyl or optionally substituted heteroaryl radical or R is a radical of the general formula: ##STR14## in which Z is an oxygen or sulphur atom and R₃ and R₄, which can be the same or different, are hydroxyl, piperidino, anilino, N-alkoxycarbonylamino, phenyl, phenoxy, lower alkyl or alkoxy or a radical of the formula: ##STR15## or R₃ and R₄ together signify a lower alkylendioxy group; or R is the residue of 3-camphor-carboxylic acid, abietic acid or 6-acetamidopenicillin-carboxylic acid, all the above-mentioned aromatic and non-aromatic heterocyclic radicals being optionally substituted one or more times by halogen, nitro, phenyl, lower acyl, acyloxy, alkyl, alkoxy, alkylthio, alkylsulphanyl, alkylsulphonyl or amino groups, which amino groups are substituted one or more times by alkyl, aryl or acyl, and wherein the N-containing heterocyclic radicals can also be oxidized; as well as the pharmacologically acceptable salts thereof.

The present invention also includes within its scope all stereoisomeric compounds of general formula (I) which are formed, for example, due to the presence of asymmetrical carbon atoms or due to cis-trans isomerism. The products obtained in the form of mixtures can be separated in the manner known from and described in the literature.

Thus, the 1-acyl-2-cyanoaziridines of general formula (I) according to the present invention are compounds, the acyl radicals of which are derived from carboxylic, sulphonic, sulphinic, sulphenic, phosphonic or phosphoric acids.

Insofar as not stated to the contrary, an aliphatic hydrocarbon radical of the substituents R₁, R₂, R₂', R₃, R₄ and R₅, alone or in combination, for example in alkoxy, alkoxycarbonyl, acyl, acyloxy, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, alkylsulphonyl, alkylsulphanyl, alkylthio, dialkoxyphosphoryloxy or dialkoxyphosphonyl, is to be understood to mean an aliphatic hydrocarbon radical containing up to 6 and preferably up to 4 carbon atoms, which can be straight-chained, branched or cyclic or saturated or unsaturated, the methyl and ethyl radicals being preferred.

A lower acyl radical of the substituents R₁, R₂, R₂' and R₅ means alone or in combination, for example in acyloxy or acylamino, the residue of an organic acid, mention being made, in general, of alkylcarboxylic acids and especially of acids containing up to 6 carbon atoms and of aryl and also of heteroaryl carboxylic acids and of the corresponding sulphonic acids, the acetyl and benzoyl radicals being preferred.

Cycloaliphatic hydrocarbon radicals of the substituents R₁, R₂, R₂' and R₅ are preferably saturated or unsaturated radicals containing 3 to 8 carbon atoms as ring members, examples of saturated rings including cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl groups and examples of unsaturated rings including cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl and cycloheptenyl radicals.

Cyclic radicals condensed with phenyl include, for example, the indane and 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene radicals. Bridged carbocyclic radicals include, for example, the adamantyl, norbornane and norbornene radicals and a preferred cyclic hydrocarbon radical bridged with oxygen is the 7-oxabicyclo[2.2.1]heptane radical.

The substituted straight-chained or branched, saturated or unsaturated hydrocarbon chains of the substituent R1 can contain up to 18, preferably up to 6 and especially 1 or 2 carbon atoms. Preferred chains containing at least one double bond include the --CH.dbd.CH-- and --CH.dbd.CH--CH.dbd.CH-- groups and the preferred chains containing at least one triple bond include the --C.tbd.C-- group.

According to the present invention, halogen is to be understood to mean fluorine, chlorine, bromine and iodine, fluorine and chlorine being preferred.

Aryl radicals are to be understood to mean aromatic carbocyclic radicals, preferably phenyl, naphthalene, phenanthrene, anthracene, fluorene and indene and especially phenyl.

The non-aromatic heterocyclic radicals of the substituents R1 and R5 are, in general, to be understood to mean heterocyclic 3- to 8-membered ring systems which, apart from carbon atoms, also contain one or more heteroatoms, such as oxygen, sulphur or optionally alkylated or acylated nitrogen, the carbon atoms of which can also be substituted by oxo and/or thioxo residues. Furthermore, the heterocyclic radicals can also contain one or more fused benzene rings.

Preferred non-aromatic heterocyclic radicals include the N-succinimido, N-maleinimido, N-phthalimido, N-imidazolidinone, N-piperidinone, N-pyridone, N-pyrrolidinone, N-piperazinone, N-pyrazolinone, aziridine, pyran, piperidine, morpholine, piperazine, rhodanine and xanthene radicals.

Preferred substituted and non-aromatic heterocyclic radicals include the N-(N'-methyl)-imidazolidinone, 2-cyanoaziridine, N-acetylpyrrolidine and 2,3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolidinone (antipyrin) radicals.

Aromatic heterocyclic radicals of the substituents R1, R2, R2' and R5 can, in general, be 5- or 6-membered ring systems containing one or more heteroatoms, such as oxygen, sulphur or optionally alkylated or acylated nitrogen; the heterocycles can also be condensed with one or two benzene rings or with a further heterocycle and the nitrogen-containing aromatic radicals can also be oxidized on the nitrogen atom.

Preferred aromatic heterocyclic radicals include the pyridine, quinoline, furan, thiophene, benzofuran, pyridazine, pyrazine, pyrazole, s-triazolo[4.3-b]pyridazine, pyrimidine, imidazole, pyrrole, indole, thiazole and purine radicals.

Preferred substituted aromatic heterocyclic radicals include the 1-methyl-3-nitriopyrazole, 3-methylthiopyridazine, 3-methylsulphonylpyridazine, 2-methylpyridine, 2-nitrothiazole, 2-acetylaminothiazole, 2-methylthiazole, 1-methylpyrrole, 1-acetylindole, 2,4-dimethyl-1,3-diacetylpyrrole, 1-acetylimidazole and 6-chloropyridazine radicals.

A preferred oxidized aromatic nitrogen-containing heterocycle is a pyridine-N-oxide radical.

The new compounds according to the present invention can be prepared, for example, by reacting 2-cyanoaziridine with a compound of the general formula:

R--X (II),

wherein R has the same meaning as above and X is hydroxyl, halogen, azide or lower alkoxy, alkoxycarbonyloxy or phenoxycarbonyloxy or a radical of the general formula --OR, the substituents R being the same or different, in an inert solvent, optionally in the presence of water- and/or acid-binding condensation agents.

The inert solvent used can be, for example, tetrahydrofuran, methylene chloride, dimethyl formamide, dioxan, diethyl ether, pyridine or water. When a free acid is used as reaction component, the condensation agent is preferably dicyclohexylcarbodiimide or carbonyldiimidazole in molar or somewhat more than molar amount.

The reaction can be carried out at a temperature of from -10 DEG to +100 DEG C.

When acid halides or acid anhydrides are used as reaction components with the 2-cyanoaziridine, it is preferable to add an acid-binding agent, for example triethylamine or some other tertiary organic amine. However, in many cases, there can also be used a mineral base, such as sodium hydroxide or calcium hydroxide, or an alkali metal or alkaline earth metal carbonate, for example potassium carbonate or calcium carbonate.

In the case of reactions in aqueous media, it is preferable also to add a water-immiscible organic solvent, for example benzene, diethyl ether or ethyl acetate.

Some of the compounds of general formula (II) used as reaction components are new and can be prepared by known processes.

The new compounds according to the present invention can also be prepared by cyclizing compounds of the general formula: ##STR16## wherein R has the same meaning as above and Hal is a halogen atom, in the presence of an acid-binding agent.

Some of the compounds of general formula (III) are new and can be prepared by reacting the corresponding acid amides of the general formula $R.NH_2$, wherein R has the same meaning as above, with α -haloacrylonitriles or with 2,3-dihalopropionitriles.

In some cases, for example when R is a sulphonic acid residue, it is possible to obtain the compounds (I) according to the present invention directly by reaction of the amide with an α -haloacrylonitrile, without isolation of the intermediate products (III), it being preferable to carry out the reaction in an inert solvent at a temperature below 5 DEG C. in the presence of an alkali.

Furthermore, it is possible to convert compounds of general formula (I) into other compounds of general formula (I). Thus, for example, substituted mercapto groups can be oxidized with appropriate oxidation agents to give the corresponding sulphines and sulphones and amines with free hydrogen atoms and aromatic and non-aromatic carbocycles and heterocycles can be substituted or possibly oxidized.

Furthermore, compounds of general formula (I), when they contain appropriate acidic or basic groups, can be converted into pharmacologically acceptable salts by reaction with inorganic or organic bases or acids.

When administered orally or intravenously, the new compounds of general formula (I) according to the present invention bring about a marked increase of the leukocytes and lymphocytes with almost unchanged erythrocyte count and possess strong immune-stimulating and cancerostatic properties. Furthermore, they stimulate the bone marrow, bringing about an increased formation of cells of the erythropoietic series and release of these cells into the peripheral blood circulation. Therefore, the new compounds according to the present invention can be used as active materials in pharmaceutical compositions for the treatment of bacterial and viral infections, as well as cancerostatics.

For the preparation of pharmaceutical compositions with immune-stimulating and cancerostatic action, at least one compound of general formula (I) is mixed in known manner with an appropriate solid or

liquid pharmaceutical diluent or carrier and formed, for example, into tablets or dragees and, with the addition of appropriate adjuvants, suspended or dissolved in water or in an oil, such as olive oil, and placed into hard gelatine capsules.

The oral forms of administration are preferably provided with a coating which first dissolves in the **alkaline medium of the small intestine or are admixed with an appropriate carrier material**, for example a higher fatty acid or carboxymethyl-cellulose. Solid materials include, for example, starch, lactose, mannitol, methyl cellulose, talc, highly dispersed silicic acids, high molecular weight fatty acids (such as stearic acid), gelatine, agar-agar, calcium phosphate, magnesium stearate, animal and vegetable fats and solid high molecular weight polymers (such as polyethylene glycols); compositions suitable for oral administration can, if desired, contain flavoring and/or sweetening agents.

As injection medium, it is preferred to use water which contains the additives usual for injection solutions, **such as stabilizing agents, solubilizing agents, buffers and materials for regulating the osmotic pressure**. Additives of this type include, for example, phosphate and carbonate buffers, ethanol, complex-forming agents (such as ethylenediamine-tetraacetic acid and the non-toxic salts thereof), high molecular weight polymers (such as liquid polyethylene oxide) for viscosity regulation and sodium chloride, mannitol and the like for regulating the osmotic pressure.

Apart from the compounds mentioned in the following examples, preferred compounds according to the present invention include the following:

1-formyl-2-cyanoaziridine
 1-formylcarbonyl-2-cyanoaziridine
 1-acetylcarbonyl-2-cyanoaziridine
 1-methoxyacetyl-2-cyanoaziridine
 1-(2-pyridylacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(2-naphthylloxyacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(n-butylsulphonylacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(1-piperidin-2-on)-acetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(n-butylsulphonylacetyl)glycyl)-2-cyanoaziridine
 1-(4-phenylbenzamidoacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(N-maleinimidoacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(N-phenylsulphenylaminoacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(p-tolylsulphinyldamidoacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(isonicotinoylamidoacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(3-acetylhydrazinoacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(N-succinimidoaminoacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-benzylidenchydrazinoacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(2-furfurylidenehydrazinoacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(2-acetoxybenzamidoacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(4-carbamoylbenzoyl)-2-cyanoaziridine
 1-(3-methylsulphonylpyridazine-6-carbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-isoicotinoyl-2-cyanoaziridine
 1-(triazolo[4,3-b]pyridazine-6-carbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(4-methoxybenzenesulphonyl)-2-cyanoaziridine
 1-ethylenedioxyphosphoryl-2-cyanoaziridine
 1-acetylenecarbonyl-2-cyanoaziridine
 1-dimethylaminocarbonylacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-dimethoxyphosphonoacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-dimethylsulphamoylacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-cyanoacetyl-2-cyanoaziridine

oxalyl-bis-1-(2-cyanoaziridine)
 acetylenedicarbonyl-bis-1-(2-cyanoaziridine)
 1-(2-naphthoyl)-2-cyanoaziridine
 1-(2-nitrothiazole-5-carbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(2-acetamido-4-methylthiazol-5-carbonyl)-2-cyanoaziridine
 N,N-dimethylglycyl-2-cyanoaziridine
 1-(5-mesylyhydantoyl)-2-cyanoaziridine
 1-(5,5-dimethylhydantoyl)-2-cyanoaziridine
 1-(N-imidazolacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(N-pyrazolacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(N-methylimidazolidin-2-on-N'-acetyl)-2-cyanoaziridine
 1-[(6-methylpyridine-2-carbonyl)-glycyl]-2-cyanoaziridine
 1-[(2-methylthiazole-5-carbonyl)-glycyl]-2-cyanoaziridine
 1-(n-butylsulphinylacetyl-glycyl)-2-cyanoaziridine
 1-(N-acetylaminodiacetyl)-bis-1-(2-cyanoaziridine)
 1,2-ethylenediaminotetra-(1-acetyl-2-cyanoaziridine)
 1-sulphamoyl-2-cyanoaziridine
 1-dimethylsulphamoyl-2-cyanoaziridine
 1-(2-cyclohexenyldodecanecarbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(xanthene-9-carbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(pyridine-2-carbonyl)-2-cyanoaziridine-N-oxide
 1-abietinoyl-2-cyanoaziridine
 1-(4-biphenylsulphonyl)-2-cyanoaziridine
 1-[3-(5-norbornen-2-yl)-acryloyl]-2-cyanoaziridine
 1-(3-nitropropionyl)-2-cyanoaziridine
 1-(N-methylpyrrole-2-carbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(1-methyl-1-cyclohexanecarbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(N-acetyl-3-indolylacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(1,3-diacetyl-2,4-dimethylpyrrole-5-carbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(1-adamantanecarbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(p-ethoxyphenylacetyl)-2-cyanoaziridine
 1-(p-acetamidobenzoylglycyl)-2-cyanoaziridine
 1-acetamidomethanesulphonyl-2-cyanoaziridine
 1-(6-acetamidopenicillan-carbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(9-anthracenecarbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(azobenzene-4-carbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-p-chlorophenoxyacetyl-2-cyanoaziridine
 1-p-chlorophenylcyclobutane-1-carbonyl-2-cyanoaziridine
 cyclobutane-1,2-dicarbonyl-bis-1-(2-cyanoaziridine)
 1-cycloheptanecarbonyl-2-cyanoaziridine
 1-[(cyclopent-2-ene)-acetyl]-2-cyanoaziridine
 1-(3,4-dihydro-2H-pyran-2-carbonyl)-2-cyanoaziridine
 O,O'-dibenzoyltartaroyl-bis-1-(2-cyanoaziridine)
 4,4'-(2-cyanoaziridine-1-carbonyl)-diphenylsulphone
 1-(9-fluorenenecarbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(ethoxy-hydroxyphosphoryl)-2-cyanoaziridine
 1-(diphenoxyphosphoryl)-2-cyanoaziridine
 piperidinophosphoryl-bis-1-(2-cyanoaziridine)
 ethoxycarbonylaminophosphoryl-bis-1-(2-cyanoaziridine)
Phenylaminophosphoryl-bis-1-(2-cyanoaziridine)

1-(dipiperidino-phosphoryl)-2-cyanoaziridine
 1-(methane-hydroxyphosphonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(benzene-hydroxyphosphonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(methane-methoxyphosphonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(3-dimethylaminoethoxycarbonylpropionyl)-2-cyanoaziridine
 1-(2-benzoyloxypropionyl)-2-cyanoaziridine
 1-(2- α -furoyloxypropionyl)-2-cyanoaziridine
 1-(O-methylaminocarbonylmandeloyl)-2-cyanoaziridine
 1-(O-dimethoxyphosphorylmandeloyl)-2-cyanoaziridine
 1-[3-(N-allylcarbamoyl)-amidopropionyl]-2-cyanoaziridine
 1-[5-(pyrimid-2-ine)-hydantoyl]-2-cyanoaziridine
 1-[(N-phenylthiocarbamoyl)-glycyl]-2-cyanoaziridine
 1-(2,2-dichlorocyclopropanecarbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(1-ethoxycarbonylcyclobutanecarbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(1-dimethylaminoethoxycarbonylcyclobutanecarbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(1-ureidomethylcyclopropanecarbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(1-ethoxycarbonylamidocyclopentanecarbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(1-acetamidocyclopentanecarbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-p-diethylaminocarbonylbenzoyl-2-cyanoaziridine
 1-p- α -furoylbenzoyl-2-cyanoaziridine
 1-p-ureidobenzoyl-2-cyanoaziridine
 1-p-acetoxymethylbenzoyl-2-cyanoaziridine
 1-p-formamidomethylbenzoyl-2-cyanoaziridine
 1-p-isobutoxycarbonylamidomethylbenzoyl-2-cyanoaziridine
 1-p-methoxycarbonylethylbenzoyl-2-cyanoaziridine
 1-p-carbamoylethylbenzoyl-2-cyanoaziridine
 1-(N,O-diacetyltyrosyl)-2-cyanoaziridine
 1-(N,N'-diacetyllysyl)-2-cyanoaziridine
 1-(N,N'-diacetylhistidyl)-2-cyanoaziridine
 1-(N,N'-diacetylarginyl)-2-cyanoaziridine
 1-(N,N'-diacetyltryptophyl)-2-cyanoaziridine
 1-(N,O-diacetylseryl)-2-cyanoaziridine
 1-(7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl)-2-cyanoaziridine
 1-(2-naphthalenesulphonyl)-2-cyanoaziridine.

The following examples are given for the purpose of illustrating the present invention:

EXAMPLE 1

1-p-Methoxybenzoyl-2-cyanoaziridine.

1.52 g. p-Methoxybenzoic acid is dissolved in 20 ml. dioxan and mixed at 10 DEG C. with a solution of 0.68 g. 2-cyanoaziridine in 3 ml. dioxan. A solution of 2.06 g. dicyclohexylcarbodiimide in 4 ml. dioxan is added thereto and the reaction mixture is stirred for 2 hours at 8 DEG-10 DEG C. The crystals formed (2 g. 1,3-dicyclohexylurea; m.p. 225 DEG-230 DEG C.) are filtered off with suction and the filtrate is evaporated in a vacuum. The semi-solid evaporation residue (3.88 g.) is triturated with 3 ml. anhydrous diethyl ether, the crystals obtained (0.6 g.) are filtered off with suction, the filtrate is evaporated in a vacuum and the evaporation residue (2.45 g.) is again triturated with 3-4 ml. diethyl ether and filtered with suction to give 0.59 g. 1-p-methoxybenzoyl-2-cyanoaziridine; m.p. 81 DEG-83 DEG C. A further 0.18 g. of the desired product are obtained from the mother liquor by again evaporating and triturating

the evaporation residue with diethyl ether.

EXAMPLE 2

1-(2-Methylthiobenzoyl)-2-cyanoaziridine.

1.86 g. 2-Methylthiobenzoyl chloride is dissolved in 14 ml. anhydrous diethyl ether and this solution is added dropwise at ambient temperature to a solution of 0.68 g. 2-cyanoaziridine in 8.6 ml. aqueous 2 N sodium carbonate solution and then stirred for 2 hours, whereafter the ethereal phase is separated off and evaporated to give 1.72 g. of residue which is triturated with 4 ml. isopropanol. There is thus obtained 1.35 g. 1-(2-methylthiobenzoyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 67 DEG-69 DEG C.

EXAMPLE 3

1-(Pyridine-2-carbonyl)-2-cyanoaziridine

2.96 g. Pyridine-2-carboxylic acid are heated under reflux for 10 minutes with 54 ml. thionyl chloride, excess thionyl chloride is then evaporated off under vacuum, the evaporation residue is taken up in anhydrous diethyl ether, 1.2 g. of undissolved material is filtered off, the clear ethereal filtrate, which contains crude pyridine-2-carboxylic acid chloride, is introduced into a solution of 0.84 g. 2-cyanoaziridine and 1.45 g. triethylamine in 60 ml. anhydrous diethyl ether, the reaction mixture is stirred for 1 hour at ambient temperature, the resultant hydrochloride (1.9 g.) is filtered off with suction and the ethereal filtrate is evaporated. The evaporation residue (2.1 g.) is triturated twice with 3 ml. amounts of diethyl ether and the resulting crystals are filtered off with suction to give 0.76 g. 1-(pyridine-2-carbonyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 124 DEG-127 DEG C. This product is contaminated with a small amount of a substance which is monochlorinated in the pyridine nucleus.

EXAMPLE 4

1-(2-Furoyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 1.3 g. furoyl chloride in 5 ml. anhydrous diethyl ether is added, with ice cooling, to a solution of 0.7 g. 2-cyanoaziridine and 1.22 g. triethylamine in 10 ml. anhydrous diethyl ether, stirred for 1 hour and the precipitated hydrochloride is filtered off with suction. The ethereal mother liquor is evaporated and the evaporation residue is triturated with 2 ml. diethyl ether to give 0.99 g. of product with a melting point of 73 DEG-76 DEG C. which, after again triturating with 2 ml. diethyl ether, gives 0.75 g. 1-(2-furoyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 77 DEG-78 DEG C.

EXAMPLE 5

1-Acryloyl-2-cyanoaziridine

1.6 ml. Acryloyl chloride in 10 ml. diethyl ether is added dropwise to a solution of 1.4 g. 2-cyanoaziridine and 2.42 g. triethylamine in 30 ml. anhydrous diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 1 hour, the precipitated hydrochloride is filtered off with suction and the ethereal mother liquor is evaporated to give 2.26 g. of a yellow oil. This is fractionated on an approximately 25 cm. long silica gel column (containing 50 g. silica gel) using chloroform as elution agent, the fractions which first run out and which are thin layer chromatographically uniform (silica gel plate, chloroform as elution agent) are combined (with the substance spot next to the front) and evaporated to give 1.07 g. of the desired 1-acryloyl-2-cyanoaziridine in the form of a colorless oil.

<tb>

<tb>Analysis:

<tb>C₆ H₆ N₂ O (M.W. 122)

<tb>

<tb>calc.: C 59.02%; H 4.92%; B 22.95%

<tb>found: 58.32%; 4.98%; 22.54%

<tb>

The mass and NMR spectra confirm the structure.

EXAMPLE 6

1-(3-Carbethoxyacryloyl)-2-cyanoaziridine

A solution of 2.87 g. trans-3-ethoxycarbonylacryloyl chloride (b.p. 85 DEG C./13 mm.Hg) in 20 ml. diethyl ether is slowly added dropwise at 0 DEG C. to a solution of 1.2 g. 2-cyanoaziridine and 2.2 g. triethylamine in 60 ml. anhydrous diethyl ether. The reaction mixture is then stirred for 1 hour at 0 DEG C. and then for a further 2 hours at ambient temperature, the precipitated hydrochloride is filtered off with suction and the diethyl ether is evaporated off, 2.28 g. of solid evaporation residue remaining behind. This is triturated twice with 3 ml. amounts of diethyl ether to give 1 g. 1-(3-carbethoxyacryloyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 54 DEG-56 DEG C.

EXAMPLE 7

1-n-Butylthioacetyl-2-cyanoaziridine

1.03 g. Dicyclohexylcarbodiimide in 5 ml. diethyl ether is added at 0 DEG C. to a solution of 0.74 g. n-butylthioacetic acid and 0.34 g. 2-cyanoaziridine in 15 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 2 hours at ambient temperature, the precipitated dicyclohexylurea (1.08 g.) is filtered off with suction, the ethereal filtrate is shaken twice with 5 ml. amounts of water and the ethereal phase is then dried and evaporated. There is thus obtained 0.8 g. 1-n-butylthioacetyl-2-cyanoaziridine in the form of a viscous oil.

The same compound is also obtained when a solution of 0.99 g. n-butylthioacetyl chloride in 10 ml. anhydrous diethyl ether is added dropwise to a solution of 0.73 g. triethylamine and 0.42 g. 2-cyanoaziridine in 20 ml. diethyl ether, the reaction mixture is stirred for 1 hour, the precipitated hydrochloride is filtered off with suction and the ethereal solution is evaporated and again shake out with water. After drying, the diethyl ether is evaporated off to give 0.87 g. 1-n-butylthioacetyl-2-cyanoaziridine in the form of a viscous oil.

<tb>

<tb>Analysis:

<tb>C₉ H₁₄ N₂ OS (M.W. 198)

<tb>

<tb>calc.: C 54.55%; H 7.07%; N 14.14%

<tb>found: 54.31%; 7.07%; 14.00%

<tb>

EXAMPLE 8

1-(N-p-chlorobenzoylaminoacetyl)-2-cyanoaziridine

4.27 g. N-p-chlorobenzoylglycine (m.p. 147 DEG-148 DEG C.) are dissolved in 36 ml. pure

tetrahydrofuran, 1.36 g. 2-cyanoaziridine is added thereto and, after cooling to 0 DEG C., 4.3 g. dicyclohexylcarbodiimide are added. The reaction mixture is stirred for 2 hours at 0 DEG C., the precipitated dicyclohexylurea is filtered off with suction, the filtrate is evaporated in a vacuum and the evaporation residue is dissolved in ethyl acetate, whereafter sufficient petroleum ether is added to precipitate out a greasy material. The solvent is now separated off from this greasy material and this greasy material repeatedly triturated with fresh petroleum ether and then left to stand overnight with petroleum ether. After filtration, there are obtained 2.1 g. 1-(N-p-chlorobenzoylaminoacetyl)-2-cyanoaziridine (m.p. 65 DEG-68 DEG C.), which is still contaminated with a little dicyclohexylurea.

EXAMPLE 9

1-(4-Benzamidobutyl)-2-cyanoaziridine

2.07 g. 4-Benzoylaminobutyric acid (m.p. 85 DEG-86 DEG C.) are dissolved in 13 ml. dioxan, a solution of 0.68 g. 2-cyanoaziridine in 2 ml. dioxan is added thereto and a solution of 2.06 g. dicyclohexylcarbodiimide in 10 ml. dioxan is then added dropwise at 10 DEG-15 DEG C., whereafter the solution is stirred for 30 minutes at 10 DEG-15 DEG C. and subsequently for 3 hours at ambient temperature and left to stand overnight. The precipitated dicyclohexylurea (2.48 g.) is filtered off with suction, washed with dioxan and the filtrate is evaporated in a vacuum. The oily evaporation residue obtained is triturated with diethyl ether to give 1.8 g. 1-(4-benzamidobutyl)-2-cyanoaziridine (m.p. 114 DEG-116 DEG C.), which is contaminated with a little dicyclohexylurea.

EXAMPLE 10

1-(1-.beta.-Naphthoylamidoacetyl)-2-cyanoaziridine

2.29 g. .beta.-Naphthoylglycine in 18 ml. tetrahydrofuran and 0.68 g. 2-cyanoaziridine are, as a suspension, mixed portionwise at 0 DEG C. with 2.15 g. dicyclohexylcarbodiimide. The reaction mixture is stirred for 2 hours at 0 DEG C. and the precipitated dicyclohexylurea (2.18 g., m.p. 228 DEG C.) is filtered off with suction, washed with tetrahydrofuran and diethyl ether into the filtrate and the filtrate is then evaporated in a vacuum to give an oil which is triturated three times with diethyl ether to give 1.3 g. 1-(.beta.-naphthoylamidoacetyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 116 DEG-118 DEG C.

EXAMPLE 11

1-Phenylacetamidoacetyl-2-cyanoaziridine

In a manner analogous to that described in Example 10, using 2.15 g. dicyclohexylcarbodiimide, 1.93 g. phenylacetyl glycine (m.p. 144 DEG-146 DEG C.) and 0.68 g. 2-cyanoaziridine, there is obtained 1.7 g. 1-phenylacetamidoacetyl-2-cyanoaziridine; m.p. 114 DEG-116 DEG C.

EXAMPLE 12

1-(Cyclohexylcarbonamidoacetyl)-2-cyanoaziridine

In a manner analogous to that described in Example 10, using 1.85 g. cyclohexanecarbonylglycine (m.p. 150 DEG-152 DEG C.), 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 2.15 g. dicyclohexylcarbodiimide, there is obtained, after stirring the reaction mixture for 3 hours at 0 DEG C., 0.95 g. 1-(cyclohexylcarbonamidoacetyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 101 DEG-102 DEG C.

EXAMPLE 13

1-Cyclohexylacetamidoacetyl-2-cyanoaziridine

In a manner analogous to that described in Example 10, from 1.98 g. crude cyclohexylacetamidoacetic acid (m.p. 52 DEG C.), 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 2.15 g. dicyclohexylcarbodiimide, there is obtained after stirring for 3 hours at 0 DEG C., 1 g. 1-cyclohexylacetamidoacetyl-2-cyanoaziridine (m.p. 133 DEG-135 DEG C.) which, for further purification, is dissolved in 100 ml. ethyl acetate at a temperature of 50 DEG C., some insoluble material is filtered off and the clear filtrate is evaporated in a vacuum at ambient temperature. After triturating the solid evaporation residue with diethyl ether, there is obtained 0.8 g. of the desired compound; m.p. 135 DEG-136 DEG C.

The cyclohexylacetamidoacetic acid used as starting material is prepared as follows: in the course of about 10 minutes, 3.21 g. cyclohexylacetyl chloride (b.p. 83 DEG-85 DEG C./12 mm.Hg) are introduced at 10 DEG C. into a mixture of 2.5 g. glycine in 20 ml. water and 0.8 g. sodium hydroxide, as well as 2 g. anhydrous sodium carbonate. The reaction mixture is stirred for 2.5 hours at 15 DEG C. and repeatedly extracted with diethyl ether. The aqueous phase is acidified, while cooling with ice, with about 8 ml. concentrated hydrochloric acid and an initially oily precipitate is thus obtained which gradually solidifies. It is filtered off with suction, washed with ice water and cold diethyl ether to give 1.98 g. cyclohexylacetyl glycine.

EXAMPLE 14

1-Phenoxyacetamidoacetyl-2-cyanoaziridine

In a manner analogous to that described in Example 10, from 2.09 g. phenoxyacetyl glycine (m.p. 121 DEG-123 DEG C.), 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 2.15 g. dicyclohexylcarbodiimide, there is obtained, after stirring for 3 hours at 0 DEG C., 1.3 g. 1-phenoxyacetamidoacetyl-2-cyanoaziridine; m.p. 72 DEG-74 DEG C.

The phenoxyacetyl glycine used as starting material is prepared in a manner analogous to that described in Example 13: from 2.5 g. glycine and 3.41 g. phenoxyacetyl chloride there are obtained 3.4 g. phenoxyacetyl glycine.

EXAMPLE 15

1-(2,4-Dichlorobenzamidoacetyl)-2-cyanoaziridine

In a manner analogous to that described in Example 10, from 2.48 g. 2,4-dichlorobenzoyl glycine (m.p. 168 DEG-174 DEG C.), 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 2.15 g. dicyclohexylcarbodiimide, there is obtained 1.4 g. 1-(2,4-dichlorobenzamidoacetyl)-2-cyanoaziridine in the form of a viscous oil.

<tb>

<tb>Analysis:

<tb>C₁₂ H₉ Cl₂ N₃ O₂ (M.W. 298)

<tb>

<tb>calc.: C 48.3%; H 3.02%; N 14.10%

<tb>found: 48.82%; 3.37%; 13.6%

<tb>

The mass and NMR spectra confirm the structure of the product.

EXAMPLE 16

1-(2-Benzofuroylamidoacetyl)-2-cyanoaziridine

In a manner analogous to that described in Example 10, from 2.19 g. 2-benzofuroylglycine (m.p. 189 DEG-190 DEG C.), 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 2.15 g. dicyclohexylcarbodiimide, there are obtained, after stirring for 3 hours at 0 DEG C., 2.07 g. 1-(2-benzofuroylamidoacetyl)-2-cyanoaziridine in the form of a solid material; m.p. 133 DEG-134 DEG C.

The 2-benzofuroylglycine used as starting material is obtained in a yield of 4 g. from 2.5 g. glycine and 3.61 g. coumarilic acid chloride in a manner analogous to that described in Example 13 for the preparation of the starting material used therein.

EXAMPLE 17

1-(Thiophene-2-carbonylamidoacetyl)-2-cyanoaziridine

In a manner analogous to Example 10, from 1.85 g. thiophene-2-carbonylglycine (m.p. 170 DEG-171 DEG C.), 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 2.15 g. dicyclohexylcarbodiimide, there are obtained, after stirring the reaction mixture for 3 hours at 0 DEG C., 2 g. 1-(thiophene-2-carbonylamidoacetyl)-2-cyanoaziridine in the form of a viscous oil which still contains a little dicyclohexylurea. The combustion analysis (C, H, N, S) and the mass and NMR spectra confirm the structure of the product.

EXAMPLE 18

1-(N-Succinimidoacetyl)-2-cyanoaziridine

In a manner analogous to Example 10, from 1.57 g. N-succinimidoacetic acid (m.p. 111 DEG-113 DEG C.), 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 2.15 g. dicyclohexylcarbodiimide, there is obtained 1.4 g. 1-(N-succinimidoacetyl)-2-cyanoaziridine (m.p. 146 DEG-150 DEG C.). The product, freed from dicyclohexylurea, is purified by treatment with an aqueous solution of sodium bicarbonate.

EXAMPLE 19

1-p-Methylphenylsulphinyl-2-cyanoaziridine

A solution of 5.23 g. crude p-toluenesulphinic acid chloride in 10 ml. anhydrous diethyl ether is added, with cooling, to a solution of 2.1 g. 2-cyanoaziridine and 3.86 g. triethylamine in 50 ml. diethyl ether. The reaction mixture is further stirred for 1 hour, the precipitated hydrochloride is filtered off with suction and the ethereal solution is evaporated, 5.66 g. of residue remaining behind. The evaporation residue is dissolved in a little diethyl ether and shaken out twice with about 5 ml. amounts of water. The ethereal phase is evaporated and the evaporation residue thus obtained (4.58 g.) is triturated with a little diethyl ether, while cooling with ice. Undissolved crystals are filtered off with suction to give 1.05 g. 1-p-methylphenylsulphinyl-2-cyanoaziridine; m.p. 102 DEG-104 DEG C. Further amounts of the desired product are obtained from the trituration mother liquors.

EXAMPLE 20

1-Methylsulphonyl-2-cyanoaziridine

A solution of 1.6 ml. methanesulphonyl chloride in 10 ml. anhydrous diethyl ether is slowly added, with cooling, to a solution of 1.4 g. 2-cyanoaziridine and 2.42 g. triethylamine in 30 ml. diethyl ether. The

reaction mixture is further stirred for 1 hour, the precipitated hydrochloride is filtered off with suction and the ethereal filtrate is evaporated. The evaporation residue thus obtained (2.7 g.) is purified by means of column chromatography (150 g. silica gel, 35 cm. layer height; chloroform used as elution agent). In the thin layer chromatogram (silica gel plate) with chloroform as elution agent, two spots are observed, one a short distance from the start and the other one close to the front. Those fractions with the substance near the start are collected, combined and evaporated in a vacuum to give 1 g. 1-methylsulphonyl-2-cyanoaziridine in the form of an oil.

<tb>

<tb>Analysis:

<tb>C₄ H₆ N₂ O₂ S (M.W. 146)

<tb>

<tb>calc.: C 32.88%; H 4.11%; S 21.92%

<tb>found: 32.82%; 4.07%; 21.70%

<tb>

The mass and NMR spectra confirm the structure of the product.

EXAMPLE 21

1-[3-(3-Chloropropionamido)-propionyl]-2-cyanoaziridine

In a manner analogous to Example 10, from 0.9 g. 3-(.beta.-chloropropionylamino)-propionic acid, 0.34 g. 2-cyanoaziridine and 1.1 g. dicyclohexylcarbodiimide, there is obtained, after stirring for 3 hours at 10 DEG-15 DEG C., 0.93 g. 1-[3-(3-chloropropionamido)-propionyl]-2-cyanoaziridine (m.p. 60 DEG-72 DEG C.), which is still contaminated with a little dicyclohexylurea.

The 3-(.beta.-chloropropionamido)-propionic acid used as starting material is obtained from 2.94 g. 3-aminopropionic acid and 2.54 g. 3-chloropropionyl chloride in a manner analogous to that described in Example 13 for the preparation of the starting material. The yield is 1.2 g. (m.p. 110 DEG-112 DEG C.). Since, after acidification with concentrated hydrochloric acid, the desired product does not precipitate out, the aqueous phase is, in this case, repeatedly extracted with ethyl acetate, the combined ethyl acetate extracts are concentrated in a vacuum to a volume of about 200 ml., then neutralized by shaking with solid sodium bicarbonate and finally the clear ethyl acetate solution is evaporated in a vacuum.

EXAMPLE 22

1-Diphenylacetyl-2-cyanoaziridine

A solution of 0.34 g. 2-cyanoaziridine in 1 ml. diethyl ether is added at 0 DEG C. to a solution of 1.06 g. diphenylacetic acid in 10 ml. diethyl ether and the reaction mixture then mixed with 1.03 g. dicyclohexylcarbodiimide dissolved in 4 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and then for 2 hours at ambient temperature. 1.06 g. of precipitated dicyclohexylurea (m.p. 226 DEG C.) is filtered off with suction and the ethereal filtrate is concentrated, shaken twice with 4 ml. amounts of water and the ethereal phase is separated off and evaporated to give 0.97 g. 1-diphenylacetyl-2-cyanoaziridine in the form of a yellowish viscous oil. The elementary analysis, as well as the mass and NMR spectra, confirm the structure of the product.

The same compound is also obtained when a solution of 1.15 g. diphenylacetyl chloride in 5 ml. anhydrous diethyl ether is added dropwise at 0 DEG C. to a solution of 0.35 g. 2-cyanoaziridine and 0.6 g. triethylamine in 15 ml. diethyl ether and the reaction mixture then stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 2 hours at ambient temperature. The precipitated hydrochloride is filtered off with suction (0.7 g.)

and the ethereal filtrate is concentrated to a volume of about 10 ml. and shaken out twice with 5 ml. amounts of water. After evaporation of the ethereal phase, there is obtained 1.13 g. of the desired compound.

EXAMPLE 23

1-Methoxymalonyl-2-cyanoaziridine

5.9 g. Monomethyl malonate, 3.4 g. 2-cyanoaziridine and 10.8 g. dicyclohexylcarbodiimide are dissolved, with cooling, in 50 ml. tetrahydrofuran. After subsequently stirring for 45 minutes, the dicyclohexylurea which has crystallized out is filtered off and the filtrate is evaporated. There are thus obtained 2.8 g. of crude product which is recrystallized from boiling diethyl ether to give 1-methoxymalonyl-2-cyanoaziridine, which melts at 48 DEG-50 DEG C.

EXAMPLE 24

1-(DL-1-Ethoxy-2-ethylmalonyl)-2-cyanoaziridine

4.3 g. Dicyclohexylcarbodiimide are added, with ice cooling, to 3.2 g. monoethyl DL-ethyl-malonate and 1.36 g. 2-cyanoaziridine in 32 ml. diethyl ether. After 2 days at ambient temperature, the dicyclohexylurea is separated off and the filtrate is evaporated to give an oily evaporation residue which is purified on a silica gel column using heptane-methyl ethyl ketone as solvent. There are thus obtained 2.2 g. 1-(DL-1-ethoxy-2-ethylmalonyl)-2-cyanoaziridine in the form of a colorless oil which is thin layer chromatographically uniform.

EXAMPLE 25

1-Methoxysuccinyl-2-cyanoaziridine

2.64 g. Monomethyl succinate, 1.36 g. 2-cyanoaziridine and 4.3 g. dicyclohexylcarbodiimide in 25 ml. diethyl ether are reacted in the manner described in Example 24 and the reaction mixture is worked up to give 1.75 g. 1-methoxysuccinyl-2-cyanoaziridine in the form of a colorless oil. The product is purified by column chromatography using, as elution agent, chloroform-acetone-cyclohexane (5:5:1 v/v/v).

EXAMPLE 26

1-(DL-O-Acetylactoyl)-2-cyanoaziridine

2.64 g. DL-O-Acetylactylic acid are dissolved in 26 ml. diethyl ether. 1.36 g. 2-Cyanoaziridine and 4.3 g. dicyclohexylcarbodiimide are added thereto, with ice cooling, and the reaction mixture then stirred for 2 hours. After working up and purifying as described in Example 25, there are obtained 2.2 g. 1-(DL-O-acetylactoyl)-2-cyanoaziridine in the form of a yellowish oil.

EXAMPLE 27

1-Succinamoyl-2-cyanoaziridine

1.85 g. Succinic acid semiamide are suspended in 35 ml. tetrahydrofuran. 3.4 g. Dicyclohexylcarbodiimide and 1 g. 2-cyanoaziridine are then added thereto, with ice cooling. The reaction mixture is left to stand overnight, whereafter the dicyclohexylurea is filtered off and the filtrate is evaporated to give 0.35 g. 1-succinamoyl-2-cyanoaziridine; m.p. 68 DEG-72 DEG C.

EXAMPLE 28

1-(2-Acetoxy-4-acetaminobenzoyl)-2-cyanoaziridine

4.5 g. N,O-Diacetyl-p-aminosalicylic acid, 1.3 g. 2-cyanoaziridine and 4.1 g. dicyclohexylcarbodiimide are reacted in 45 ml. tetrahydrofuran. After separating off dicyclohexylurea and evaporating, the evaporation residue is crystallized with diethyl ether to give 1.4 g. 1-(2-acetoxy-4-acetaminobenzoyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 118 DEG-120 DEG C.

EXAMPLE 29

1-(6-Chloropyridazine-3-carbonyl)-2-cyanoaziridine

1.1 g. 6-Chloropyridazine-3-carboxylic acid are suspended in 11 ml. tetrahydrofuran and 0.47 g. 2-cyanoaziridine and 1.5 g. dicyclohexylcarbodiimide are added thereto, with ice cooling. After subsequently stirring for 1 hour at ambient temperature, the dicyclohexylurea is filtered off, the filtrate is evaporated and the residue is crystallized with diethyl ether to give 0.7 g. 1-(6-chloropyridazine-3-carbonyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 109 DEG-115 DEG C.

EXAMPLE 30

1-(N-Acetylglucyl)-2-cyanoaziridine

5.85 g. N-Acetylglucine, 3.4 g. 2-cyanoaziridine and 10.8 g. dicyclohexylcarbodiimide are stirred in 60 ml. tetrahydrofuran for 2 hours at ambient temperature. The precipitated dicyclohexylurea is filtered off, the filtrate is evaporated and the residue is stirred with diethyl ether, 5.2 g. of crude product thus being obtained. This water-soluble product is recrystallized from methanolic diethyl ether to give 1-(N-acetylglucyl)-2-cyanoaziridine, which melts at 102 DEG-104 DEG C.

EXAMPLE 31

1-Hippuroyl-2-cyanoaziridine.

3.6 g. Hippuric acid and 1.36 g. 2-cyanoaziridine are dissolved in 36 ml. tetrahydrofuran and mixed, while cooling with ice, with 4.3 g. dicyclohexylcarbodiimide. After 2 hours, the dicyclohexylurea is separated off and the filtrate is evaporated. The residue is recrystallized from methylene chloride-ligroin to give 1.35 g. 1-hippuroyl-2-cyanoaziridine; m.p. 78 DEG-81 DEG C.

EXAMPLE 32

1-(Phthalimidoacetyl)-2-cyanoaziridine.

This compound is prepared in an analogous manner from 4.1 g. phthalimido acetic acid in a yield of 3.3 g.; m.p. 126 DEG-128 DEG C.

EXAMPLE 33

1-(DL-.alpha.-Acetylaminopropionyl)-2-cyanoaziridine.

This compound is prepared in an analogous manner from 3.9 g. acetylalanine. The product is a water-

soluble oil.

EXAMPLE 34

1-(DL-.alpha.-Acetylaminophenylacetyl)-2-cyanoaziridine.

This compound is prepared in an analogous manner from 4.2 g. N-acetyl-DL-.alpha.-phenylglycine. After stirring the reaction mixture for 7 hours at ambient temperature, it is worked up in the usual manner. The yield is 1.3 g.; m.p. 96 DEG-102 DEG C.

EXAMPLE 35

1-(DL-.alpha.-Acetyl-amino-.beta.-phenylpropionyl)-2-cyanoaziridine.

This compound is prepared in an analogous manner from 2.1 g. N-acetyl-DL-phenylalanine, the evaporation residue being crystallized from diethyl ether. The yield is 1.25 g.; m.p. 97 DEG-109 DEG C.

EXAMPLE 36

1-Benzoyloxycarbonylglycyl-2-cyanoaziridine.

This compound is prepared in an analogous manner from 4 g. carbobenzoxyglycine. After working up the reaction mixture in the usual way, the product is obtained in the form of an oil, the yield being 3.7 g.

EXAMPLE 37

1-(N-p-Tosylglycyl)-2-cyanoaziridine.

This compound is prepared in an analogous manner from 4.6 g. N-p-tosylglycine and the reaction mixture worked up. The evaporation residue is stirred with diethyl ether to give 4.1 g. of the desired product; m.p. 124 DEG-128 DEG C.

EXAMPLE 38

1-(N-Trifluoroacetylglycyl)-2-cyanoaziridine.

This compound is obtained in an analogous manner from 3 g. N-trifluoroacetylglycine. There are obtained 3.7 g. of the desired product in the form of an oil.

EXAMPLE 39

1-(N-Acetyl-DL-leucyl)-2-cyanoaziridine.

3.4 g. N-Acetyl-DL-leucine are suspended in 34 ml. tetrahydrofuran, 1.36 g. 2-cyanoaziridine is added thereto and the reaction mixture is then mixed with 4.4 g. dicyclohexylcarbodiimide, while stirring. After 2 hours in an ice bath, the reaction mixture is left to stand overnight at ambient temperature. Dicyclohexylurea is then filtered off and the filtrate is evaporated. After stirring the evaporation residue with diethyl ether, there are obtained 2.89 g. 1-(N-acetyl-DL-leucyl)-2-cyanoaziridine in the form of white crystals; m.p. 112 DEG-116 DEG C.

EXAMPLE 40

1-(DL-.alpha.-Acetamidoethoxymalonyl)-2-cyanoaziridine.

3.8 g. Monoethyl acetamidomalonate are suspended in 40 ml. diethyl ether, 1.36 g. 2-cyanoaziridine and 4.3 g. dicyclohexylcarbodiimide are added thereto and the reaction mixture is stirred for 2 hours in an ice bath. The dicyclohexylurea is then filtered off and the filtrate is evaporated to give 0.5 g. 1-(DL-.alpha.-acetamidoethoxymalonyl)-2-cyanoaziridine in the form of white crystals; m.p. 124 DEG-127 DEG C.

EXAMPLE 41

1-(2-Pyrrolidone-1-methylcarbonyl)-2-cyanoaziridine.

2.2 g. 2-Pyrrolidone-1-acetic acid are suspended in 44 ml. tetrahydrofuran and 1.05 g. 2-cyanoaziridine and 3.3 g. dicyclohexylcarbodiimide are added thereto, with stirring and ice cooling. After 2 hours in an ice bath and 5 hours at ambient temperature, the dicyclohexylurea is filtered off and the filtrate evaporated. Crystallization of the evaporation residue from diethyl ether gives 2.5 g. of crystalline 1-(2-pyrrolidone-1-methylcarbonyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 86 DEG-90 DEG C. (bubble formation).

EXAMPLE 42

1-(4-Methylbenzamidoacetyl)-2-cyanoaziridine.

In a manner analogous to Example 10, from 0.96 g. p-toluoylglycine (m.p. 161 DEG-162 DEG C.) and 0.34 g. 2-cyanoaziridine in 10 ml. tetrahydrofuran, after the addition of 1.08 g. dicyclohexylcarbodiimide at 10 DEG-15 DEG C., stirring for 30 minutes at 10 DEG-15 DEG C. and for 2 hours at ambient temperature and after filtering off with suction 1.1 g. dicyclohexylurea (m.p. 228 DEG C.) and evaporation of the filtrate in a vacuum, there is obtained the desired compound in crude form. This is dissolved in ethyl acetate, the solution is shaken up with a saturated aqueous solution of **sodium bicarbonate and the organic phase is dried and evaporated. The evaporation residue is repeatedly triturated with diethyl ether to give 0.95 g. 1-(4-methylbenzamidoacetyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 92 DEG-94 DEG C.**

EXAMPLE 43

1-(3,4-Methylenedioxybenzoyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 1.85 g. 3,4-methylenedioxybenzoyl chloride in 80 ml. anhydrous diethyl ether is added at 0 DEG C. to a solution of 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 1.2 g. triethylamine in 100 ml. anhydrous diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and then for 1 hour at ambient temperature, the precipitated hydrochloride is filtered off with suction, the ethereal filtrate is evaporated, the evaporation residue is triturated with 45 ml. diethyl ether and the crystals obtained are filtered off with suction to give 1.75 g. 1-(3,4-methylenedioxybenzoyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 95 DEG-97 DEG C.

EXAMPLE 44

1-(N-Formylglycyl)-2-cyanoaziridine.

2.06 g. N-formylglycine are suspended in 20 ml. tetrahydrofuran, 1.36 g. 2-cyanoaziridine and 4.3 g. dicyclohexylcarbodiimide are added thereto, with ice cooling, and the reaction mixture is then stirred for

2 hours. After working up the reaction mixture in the usual manner, there is obtained 0.85 g. 1-(N-formylglycyl)-2-cyanoaziridine in the form of water-soluble crystals; m.p. 51 DEG-56 DEG C.

EXAMPLE 45

1-(N-Acetyl-N-methylglycyl)-2-cyanoaziridine.

In an analogous manner, from 2.6 g. N-acetylsarcosine there is prepared 1.7 g. 1-(N-acetyl-N-methylglycyl)-2-cyanoaziridine in the form of a yellowish oil.

EXAMPLE 46

1-(N-Acetylglycylglycyl)-2-cyanoaziridine.

5.05 g. N-Acetylglycylglycine are dissolved in 60 ml. N,N-dimethylformamide and 2 g. 2-cyanoaziridine and 6.3 g. dicyclohexylcarbodiimide are added thereto, with ice cooling. After 2 hours in an ice bath and 2 hours at ambient temperature, the dicyclohexylurea is filtered off, the filtrate is evaporated in a vacuum and the evaporation residue is recrystallized from ethyl acetate to give 1.4 g. 1-(N-acetylglycylglycyl)-2-cyanoaziridine in the form of white, water-soluble crystals; m.p. 70 DEG-76 DEG C.

EXAMPLE 47

1-(N-Ethoxycarbonylglycyl)-2-cyanoaziridine.

In a manner analogous to Example 45, from 2.94 g. N-ethoxycarbonylglycine there are obtained 2.6 g. 1-(N-ethoxycarbonylglycyl)-2-cyanoaziridine in the form of water-soluble crystals; m.p. 55 DEG-58 DEG C.

EXAMPLE 48

1-(5-Acetylhydantoyl)-2-cyanoaziridine.

3 g. 5-Acetylhydantoic acid are suspended in 30 ml. tetrahydrofuran and 1.28 g. 2-cyanoaziridine is added thereto, as well as 4 g. dicyclohexylcarbodiimide, with ice cooling and stirring. After subsequently stirring for 4 hours in the cold and then leaving to stand overnight at ambient temperature, the dicyclohexylurea is filtered off and the filtrate is evaporated. After stirring the evaporation residue with diethyl ether, the residue crystallizes to give 2 g. 1-(5-acetylhydantoyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 118 DEG-122 DEG C.

EXAMPLE 49

1-(DL-2-N-Acetylglutaminy)-2-cyanoaziridine.

In an analogous manner, from 3.8 g. N-acetylglutamine, 1.36 g. 2-cyanoaziridine and 4.4 g. dicyclohexylcarbodiimide in 38 ml. tetrahydrofuran, there is obtained 1-(DL-2-N-acetylglutaminy)-2-cyanoaziridine in the form of an oil.

EXAMPLE 50

1-Hydantoyl-2-cyanoaziridine.

This compound is obtained in an analogous manner in a yield of 2 g. from 2.36 g. hydantoic acid; m.p. 110 DEG-114 DEG C.

EXAMPLE 51

1-(N-Benzenesulphonyl-N-n-propylglycyl)-2-cyanoaziridine.

2.6 g. N-Benzenesulphonyl-N-n-propylglycine are dissolved in 26 ml. diethyl ether, 0.68 g. 2-cyanoaziridine is added thereto, as well as 2.16 g. dicyclohexylcarbodiimide, with ice cooling. After working up the reaction mixture in the usual way, there are obtained 2.3 g. 1-(N-benzenesulphonyl-N-n-propylglycyl)-2-cyanoaziridine in the form of an oil.

EXAMPLE 52

1-N-.beta.-Chloropropionylglycyl)-2-cyanoaziridine.

In an analogous manner, from 3.3 g. N-.beta.-chloropropionylglycine in 33 ml. tetrahydrofuran, there is obtained 1.4 g. 1-(N-.beta.-chloropropionylglycyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 67 DEG-72 DEG C.

EXAMPLE 53

1-(DL-2-N-Acetylaminosuccinamoyl)-2-cyanoaziridine.

In an analogous manner, from 4.5 g. N-acetylaspargine there is obtained 1.2 g. 1-(DL-2-N-acetylaminosuccinamoyl)-2-cyanoaziridine in the form of a water-soluble, amorphous product.

EXAMPLE 54

1-(N-Acetyl-D-alanyl)-2-cyano(D- and L-)aziridine.

By replacing the racemic N-acetylalanine used in Example 33 by N-acetyl-D-alanine, [α .]D@20 = +64 DEG, there is obtained, after separating off the dicyclohexylurea, a diastereomeric mixture which can be separated into the two forms by repeated recrystallization from diethyl ether.

Form A:

m.p. 109 DEG-111 DEG C. (recrystallized from diethyl ether)

thin layer chromatographically uniform;

[α .]D@20 = +213.6 DEG (c=1 in methanol)

Form B:

m.p. 87 DEG-89 DEG C. (recrystallized from acetone-ligroin, 1:1 v/v)

thin layer chromatographically uniform;

[α .]D@20 = -166.0 DEG (c=1 in methanol).

EXAMPLE 55

1-(N-Phenoxycarbonylglycyl)-2-cyanoaziridine.

In an analogous manner, from 3.9 g. N-phenoxycarbonylglycine in 40 ml. diethyl ether, there are obtained 2 g. 1-(N-phenoxycarbonylglycyl)-2-cyanoaziridine in the form of an oil.

EXAMPLE 56

1-(.alpha.-Acetylaminoisobutyryl)-2-cyanoaziridine.

This compound is obtained in an analogous manner from 5.4 g. .alpha.-acetylaminoisobutyric acid in 50 ml. tetrahydrofuran in the form of an oil. The product is purified on a silica gel column using the solvent mixture used in Example 25. The yield is 2.8 g.

EXAMPLE 57

1-(.alpha.-Phthalimidopropionyl)-2-cyanoaziridine.

This compound is obtained in an analogous manner from 2.5 g. .alpha.-phthalimidopropionic acid in 25 ml. tetrahydrofuran. The product is purified on a silica gel column with a mixture of heptane and methyl ethyl ketone (2:1 v/v). There is obtained 1.4 g. 1-(.alpha.-phthalimidopropionyl)-2-cyanoaziridine in the form of an oil.

EXAMPLE 58

1-(N-Acetyl-N-phenylglycyl)-2-cyanoaziridine.

In an analogous manner, from 3.86 g. N-acetyl-N-phenylglycine in 40 ml. tetrahydrofuran, there are obtained 3 g. 1-(N-acetyl-N-phenylglycyl)-2-cyanoaziridine in the form of white crystals; m.p. 69 DEG-75 DEG C.

EXAMPLE 59

1-(N-Acetyl-N-benzylglycyl)-2-cyanoaziridine.

In an analogous manner, from 4.14 g. N-acetyl-N-benzylglycine in 40 ml. tetrahydrofuran, there are obtained 3.9 g. 1-(N-acetyl-N-benzylglycyl)-2-cyanoaziridine in the form of an oil.

EXAMPLE 60

1-(N-Methoxyacetylglycyl)-2-cyanoaziridine.

2.94 g. N-Methoxyacetylglycine are dissolved in 29 ml. tetrahydrofuran and mixed, with stirring and ice cooling, with 1.36 g. 2-cyanoaziridine and 4.3 g. dicyclohexylcarbodiimide, whereafter the reaction mixture is stirred for 2 hours. After filtering off the dicyclohexylurea, from the filtrate there are obtained 2.8 g. of crystals which, for purification, are dissolved in ethyl acetate and reprecipitated with ligroin. There is thus obtained 1-(N-methoxyacetylglycyl)-2-cyanoaziridine; M.p. 70 DEG-72 DEG C.

EXAMPLE 61

1-(.beta.-Acetylaminopropionyl)-2-cyanoaziridine.

This compound is obtained in an analogous manner, in the form of a water-soluble oil, from 2.6 g. .beta.-acetylalanine, the yield being 1.7 g.

EXAMPLE 62

1-(4-Acetaminobutyryl)-2-cyanoaziridine.

This is obtained in an analogous manner from 4.4 g. 4-acetaminobutyric acid. The crystalline crude product (3.8 g.) is recrystallized from diethyl ether-methylene chloride and then melts at 72 DEG-75 DEG C.

EXAMPLE 63

1-(6-Acetylaminohexanoyl)-2-cyanoaziridine.

3.46 g. 6-Acetylaminohexanoic acid, 1.36 g. 2-cyanoaziridine and 4.3 g. dicyclohexylcarbodiimide are reacted in the usual manner in 35 ml. tetrahydrofuran and the reaction mixture then worked up to give 1.1 g. 1-(6-acetylaminohexanoyl)-2-cyanoaziridine which, after recrystallization from ethyl acetate-ligroin, melts at 74 DEG-77 DEG C.

EXAMPLE 64

1-Cyclohexylacetyl-2-cyanoaziridine.

A solution of 1.6 g. cyclohexylacetyl chloride in 10 ml. anhydrous diethyl ether is added dropwise at 0 DEG C. to a solution of 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 1.2 g. triethylamine in 30 ml. anhydrous diethyl ether. The reaction mixture is then stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 1 hour at ambient temperature. The precipitated hydrochloride (1.38 g.) is filtered off with suction, the filtrate is evaporated, the evaporation residue, dissolved in a little diethyl ether, is treated three times with 5 ml. amounts of water and the ethereal phase is dried and then evaporated, 1.62 g. 1-cyclohexylacetyl-2-cyanoaziridine being obtained in the form of an oil. The elementary analysis and the NMR and mass spectra confirm the structure of the product.

EXAMPLE 65

1-(2,4-Dichlorobenzoyl)-2-cyanoaziridine.

Analogously to Example 64, from 2.09 g. 2,4-dichlorobenzoyl chloride in 10 ml. diethyl ether and 0.68 g. 2-cyanoaziridine, as well as 1.2 g. triethylamine in 50 ml. anhydrous diethyl ether, there are obtained, without treatment with water, 2.2 g. of a semi-solid reaction product which, after trituration with about 4 ml. diethyl ether, gives 1.4 g. 1-(2,4-dichlorobenzoyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 95 DEG-97 DEG C.

EXAMPLE 66

1-Cyclohexylcarbonyl-2-cyanoaziridine.

Analogously to Example 64, from 1.46 g. cyclohexanecarboxylic acid chloride, as well as 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 1.2 g. triethylamine, there is obtained 1.45 g. 1-cyclohexylcarbonyl-2-cyanoaziridine in the form of an oil. The mass and NMR spectra confirm the structure of the product.

EXAMPLE 67

1-(N-p-Methoxybenzamidoacetyl)-2-cyanoaziridine.

1.04 g. N-p-Methoxybenzoylglycine (m.p. 173 DEG-175 DEG C.) is suspended in 10 ml. dry tetrahydrofuran, 0.34 g. 2-cyanoaziridine is added thereto and then 1.08 g. dicyclohexylcarbodiimide at a temperature of from 10 DEG to 15 DEG C. The reaction mixture is further stirred for 4 hours at this temperature, then filtered with suction and the solid subsequently washed into the filtrate with tetrahydrofuran and diethyl ether. The solid material thus obtained (1.1 g.; m.p. 224 DEG-227 DEG C.) is 1,3-dicyclohexylurea. The filtrate is evaporated in a vacuum and the evaporation residue is taken up in ethyl acetate. This solution is shaken with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and the organic phase is separated off, dried and evaporated in a vacuum. The evaporation residue is again taken up in 15 ml. ethyl acetate and sufficient petroleum ether added thereto to precipitate out a greasy material. The liquid is poured off from the greasy material which is then repeatedly triturated with petroleum ether to give 0.85 g. 1-(N-p-methoxybenzamidoacetyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 117 DEG-120 DEG C.

EXAMPLE 68

1-Carbamoylacetyl-2-cyanoaziridine.

2.15 g. Dicyclohexylcarbodiimide are introduced portionwise at 0 DEG to 5 DEG C. into a suspension of 1.03 g. carbamoylacetic acid and 0.68 g. 2-cyanoaziridine in 18 ml. tetrahydrofuran. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and then for 2 hours at ambient temperature. It is then filtered with suction and the solid material is washed with tetrahydrofuran and diethyl ether into the filtrate, 2.2 g. dicyclohexylurea (m.p. 226 DEG-228 DEG C.) being obtained. The filtrate is evaporated in a vacuum and the evaporation residue is triturated with ether to give 1.3 g. 1-carbamoylacetyl-2-cyanoaziridine; m.p. 115 DEG-119 DEG C.

EXAMPLE 69

1-(2-Thiophenecarbonyl)-2-cyanoaziridine.

Analogously to Example 4, from 1.47 g. thiophene-2-carbonyl chloride and 0.68 g. 2-cyanoaziridine, after stirring for 1 hour at 0 DEG C. and for 30 minutes at ambient temperature (1.3 g. ammonium salt) and after evaporating the ethereal mother liquor, there is obtained 1.45 g. of an oil which is purified on a silica gel column (150 g. silica gel; chloroform as elution agent) to give 1.1 g. 1-(2-thiophenecarbonyl)-2-cyanoaziridine in the form of an oil, which solidifies after standing for a long time.

EXAMPLE 70

1-[3-(2-Furyl)-acryloyl]-2-cyanoaziridine.

A solution of 1.56 g. .beta.-furyl-(2)-acryloyl chloride in 10 ml. anhydrous diethyl ether is added dropwise at 0 DEG C. to a solution of 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 1.2 g. triethylamine and 30 ml. anhydrous diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 1 hour at ambient temperature. The precipitated triethylammonium salt (1.28 g.) is filtered off with suction and the ethereal filtrate is concentrated to a volume of about 10 ml., shaken out three times with 4 ml. amounts of water and the ethereal phase is dried and evaporated, 1.56 g. of a dark brown oil being obtained. This is purified on a silica gel column (150 g. silica gel; chloroform as elution agent) to give 0.83 g. 1-[3-(2-

furyl)-acryloyl]-2-cyanoaziridine in the form of an oil, which solidifies after standing for a long time.

The same compound is obtained by introducing 2.1 g. dicyclohexylcarbodiimide, dissolved in 10 ml. diethyl ether, at 0 DEG C. into a solution of 1.38 g. .beta.-(2-furyl)acrylic acid and 0.68 g. 2-cyanoaziridine in 30 ml. diethyl ether, stirring for 2 hours at 0 DEG C. and leaving to stand overnight at ambient temperature; after analogous purification on a silica gel column, there is obtained 0.9 g. of an oil which solidifies after standing for several days. After trituration with petroleum ether, the compound melts at 59 DEG-61 DEG C.

EXAMPLE 71

1-(3-Chloropropionyl)-2-cyanoaziridine.

Analogously to Example 70, from 1.27 g. .beta.-chloropropionyl chloride and 0.68 g. 2-cyanoaziridine or from .beta.-chloropropionic acid, 2-cyanoaziridine and dicyclohexylcarbodiimide, without purification on a silica gel column, there is obtained 0.94 g. 1-(3-chloropropionyl)-2-cyanoaziridine in the form of a yellowish oil. The elementary analysis and the NMR and mass spectra confirm the structure of the product.

EXAMPLE 72

1-Stearoyl-2-cyanoaziridine.

A solution of 1.51 g. stearoyl chloride in 10 ml. anhydrous diethyl ether is added at 0 DEG C. to a solution of 0.34 g. 2-cyanoaziridine and 0.6 g. triethylamine in 30 ml. anhydrous diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 1 hour at ambient temperature. The precipitated material is filtered off with suction, stirred up with 100 ml. ethyl acetate, filtered with suction (0.65 g. triethylammonium salt) and the ethyl acetate filtrate, together with the diethyl filtrate, evaporated. After trituration of the evaporation residue with diethyl ether, there is obtained 1.2 g. 1-stearoyl-2-cyanoaziridine; m.p. 85 DEG-88 DEG C.

EXAMPLE 73

1-Propionyl-2-cyanoaziridine.

A solution of 0.92 g. propionyl chloride in 40 ml. anhydrous diethyl ether is added dropwise at 0 DEG to 5 DEG C., in the course of about 15 minutes, to a solution of 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 1.2 g. triethylamine in 40 ml. anhydrous diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and then for 2 hours at ambient temperature. The precipitated salt is filtered off with suction and washed with diethyl ether into the filtrate and the filtrate is evaporated in a vacuum to give 1.44 g. of an oil. This is dissolved in ethyl acetate, shaken with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, dried and then evaporated in a vacuum. There is thus obtained 1.14 g. 1-propionyl-2-cyanoaziridine in the form of a pale oil, the analytical data (elementary analysis, NMR and mass spectra) of which confirm the structure. The product is slightly contaminated with water.

EXAMPLE 74

1-Phenoxyacetyl-2-cyanoaziridine.

Analogously to Example 73, from 1.7 g. phenoxyacetyl chloride and 0.68 g. 2-cyanoaziridine, there is obtained 1.45 g. 1-phenoxyacetyl-2-cyanoaziridine (m.p. 92 DEG-94 DEG C.). However, after the

stirring, solid material is filtered off with suction (2.4 g.) and triturated with 70 ml. ethyl acetate, the remaining triethylammonium salt (1.2 g.) being filtered off with suction. The ethyl acetate solution is **evaporated in a vacuum and the evaporation residue is triturated with diethyl ether.** 0.85 g. of the desired compound are thus obtained (m.p. 92 DEG-94 DEG C.). A further 0.6 g. of the same compound (m.p. 92 DEG-94 DEG C.) is obtained by evaporation of the first diethyl ether filtrate and trituration of the evaporation residue with diethyl ether.

EXAMPLE 75

1-Phenylacetyl-2-cyanoaziridine.

1.28 g. of this compound (m.p. 76 DEG-78 DEG C.) are obtained analogously to Example 73 from 1.54 g. phenylacetyl chloride and 0.68 g. 2-cyanoaziridine but, after filtering off the triethylammonium chloride with suction and evaporating the ethereal filtrate, the evaporation residue obtained is triturated with diethyl ether, the desired product thus being obtained in crystalline form.

EXAMPLE 76

1-(4-Methylbenzoyl)-2-cyanoaziridine.

This compound is obtained in the form of an oil in a yield of 1.8 g. from 1.54 g. p-methylbenzoyl chloride and 0.68 g. 2-cyanoaziridine. It still contains a little ethyl acetate and water. The analytical results (elementary analysis, NMR and mass spectra) confirm the structure.

EXAMPLE 77

1-(2-Benzofuroyl)-2-cyanoaziridine.

This compound is obtained in a yield of 1.3 g., analogously to Example 75, from 1.8 g. benzofuran-2-carbonyl chloride and 0.68 g. 2-cyanoaziridine. It has a melting point of 92 DEG-94 DEG C.

EXAMPLE 78

1-(1-Methyl-3-nitropyrazole-4-carbonyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 1.89 g. 1-methyl-3-nitropyrazole-4-carboxylic acid chloride in 20 ml. anhydrous diethyl ether and 10 ml. anhydrous tetrahydrofuran is added dropwise at 0 DEG to 5 DEG C. to a solution of 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 1.2 g. triethylamine in 15 ml. anhydrous diethyl ether. The reaction mixture is subsequently stirred for 2.5 hours at 0 DEG C. and the liquid is then poured off from the resultant greasy material and evaporated in a vacuum. The oily evaporation residue thus obtained is taken up in ethyl acetate, the separated greasy material is triturated with this ethyl acetate solution, undissolved triethylammonium chloride is filtered off with suction, the ethyl acetate solution is shaken out with an aqueous solution of sodium bicarbonate, dried and the organic phase evaporated in a vacuum, 2.1 g. of oil remaining behind. This is repeatedly triturated with diethyl ether and finally with isopropanol, a **viscous grease being formed which is left to stand overnight with isopropanol.** There is thus obtained 1.1 g. 1-(1-methyl-3-nitropyrazole-4-carbonyl)-2-cyanoaziridine (m.p. 66 DEG-72 DEG C.), which is contaminated with a small amount of an isomeric compound with an opened aziridine ring.

EXAMPLE 79

1-(N-Ethoxycarbonyl-N-methyl-.beta.-aminopropionyl)-2-cyanoaziridine.

3.5 g. N-Ethoxycarbonyl-N-methyl-.beta.-aminopropionic acid are dissolved in 35 ml. tetrahydrofuran and, with stirring and ice cooling, 1.36 g. 2-cyanoaziridine and 4.3 g. dicyclohexylcarbodiimide are added thereto, whereafter stirring is continued for 2 hours. The precipitated dicyclohexylurea is then separated off and, after working up in the usual manner, there are obtained 3.7 g. 1-(N-ethoxycarbonyl-N-methyl-.beta.-aminopropionyl)-2-cyanoaziridine in the form of an oil.

EXAMPLE 80

1-(.beta.-Phthalimidopropionyl)-2-cyanoaziridine.

2.5 g. .beta.-Phthalimidopropionic acid are dissolved in 25 ml. dimethylformamide and, while stirring and cooling with ice, mixed with 2.46 g. dicyclohexylcarbodiimide, as well as with 0.78 g. 2-cyanoaziridine. The reaction mixture is subsequently stirred for 2 hours in an ice bath and for 4 hours at ambient temperature. After separating off the dicyclohexylurea, there is obtained a crude product which is recrystallized from ethyl acetate to give 1 g. 1-(.beta.-phthalimidopropionyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 168 DEG-170 DEG C.

EXAMPLE 81

Succinyl-bis-(2-cyano-1-aziridine).

1.18 g. Succinic acid and 4.3 g. dicyclohexylcarbodiimide are dissolved in 50 ml. tetrahydrofuran, precipitation taking place after a short time. 1.36 g. 2-cyanoaziridine are then added thereto and the reaction mixture is stirred for 2 hours in an ice bath. After separating off the dicyclohexylurea, the filtrate is evaporated and the residue crystallized with diethyl ether to give 0.65 g. succinyl-bis-(2-cyano-1-aziridine); m.p. 139 DEG-144 DEG C.

EXAMPLE 82

Decanedioyl-bis-(2-cyano-1-aziridine).

4 g. Sebacic acid are reacted with 2.7 g. 2-cyanoaziridine in an analogous manner. There is obtained 1 g. decanedioyl-bis-(2-cyano-1-aziridine) which, after recrystallization from ethyl acetate-ligroin, melts at 77 DEG-82 DEG C.

EXAMPLE 83

Ethanephosphono-bis-(2-cyano-1-aziridine).

1.36 g. 2-Cyanoaziridine and 2.78 ml. triethylamine are dissolved in 15 ml. anhydrous diethyl ether. A solution of 1.47 g. ethanephosphonic acid dichloride in 15 ml. anhydrous diethyl ether is added dropwise thereto, with stirring and ice cooling. After standing overnight at ambient temperature, the reaction mixture is filtered, the residue is washed with ethyl acetate and then this extract is evaporated and stirred with diethyl ether to give 0.85 g. ethanephosphono-bis-(2-cyano-1-aziridine) in the form of water-soluble crystals; m.p. 95 DEG C.

EXAMPLE 84

DL-(2-N-Acetylaminosuccinyl)-1,4-bis-(2-cyano-1-aziridine).

A suspension of 4.5 g. N-acetylaspartic acid in a solution of 3.5 g. 2-cyanoaziridine and 11.1 g. dicyclohexylcarbodiimide in 45 ml. tetrahydrofuran is stirred for 2 hours in an ice bath and the reaction mixture then worked up in the usual manner. The oily evaporation residue obtained is purified on a silica gel column analogously to Example 25 to give 0.6 g. DL-(2-N-acetylaminosuccinyl)-1,4-bis-(2-cyano-1-aziridine) in the form of a water-soluble, amorphous product.

EXAMPLE 85

2-Cyano-1-(diethoxyphosphoryl)-aziridine.

A solution of 2.5 g. phosphoric acid diethyl ester chloride in 12 ml. anhydrous diethyl ether is added dropwise, with cooling, to a solution of 1.45 g. 2-cyanoaziridine and 3 ml. triethylamine in 14 ml. anhydrous diethyl ether. After 2 hours, the precipitated salt is separated off, washed with diethyl ether and the filtrate evaporated. The evaporation residue is purified on a silica gel column analogously to Example 25 to give 1.5 g. 2-cyano-1-(diethoxyphosphoryl)-aziridine in the form of a colorless oil.

EXAMPLE 86

1-(3-Chloropyridazine-6-mercaptoacetyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 2.28 g. 3-chloropyridazine-6-mercaptoacetic acid and 0.76 g. 2-cyanoaziridine in 25 ml. tetrahydrofuran is mixed, while cooling with ice, with 2.4 g. dicyclohexylcarbodiimide and then stirred for 2 hours. After standing overnight at ambient temperature, the precipitated dicyclohexylurea is filtered off with suction, the filtrate is evaporated in a vacuum and the residue is taken up in ethyl acetate. The solution is treated with charcoal and filtered, the filtrate is again evaporated and the residue obtained is stirred with diethyl ether. There is thus obtained 0.65 g. 1-(3-chloropyridazine-6-mercaptoacetyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 104 DEG-107 DEG C.

EXAMPLE 87

1-(4-Ethoxycarbonylbenzoyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 2.18 g. p-ethoxycarbonylbenzoyl chloride in 20 ml. diethyl ether is added dropwise at 0 DEG C. to a solution of 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 1.2 g. triethylamine in 80 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 1 hour at ambient temperature. The precipitated triethylammonium salt is filtered off with suction, the filtrate is evaporated and the evaporation residue is triturated with diethyl ether to give 1.45 g. of a crude product (m.p. 82 DEG-86 DEG C.) which, after purification on a silica gel column (elution agent ethyl acetate; 110 g. silica gel) gives 1.3 g. 1-(4-ethoxycarbonylbenzoyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 89 DEG-91 DEG C.

The same compound is obtained when a solution of 1.1 g. dicyclohexylcarbodiimide in 5 ml. diethyl ether is added at 0 DEG C. to a mixture of 0.97 g. p-ethoxycarbonylbenzoic acid and 0.34 g. 2-cyanoaziridine in 15 ml. diethyl ether, stirred for 2 hours at this temperature and then for 1 hour at ambient temperature, the precipitated dicyclohexylurea is filtered off with suction (1.13 g.), the filtrate evaporated and the evaporation residue is triturated with about 3 ml. diethyl ether. The yield is 0.66 g.; m.p. 92 DEG-94 DEG C.

EXAMPLE 88

1-(N,N-Diethylsuccinamoyl)-2-cyanoaziridine.

3.46 g. N,N-Diethylsuccinic acid monoamide and 4.3 g. dicyclohexylcarbodiimide are dissolved in 35 ml. tetrahydrofuran and 1.36 g. 2-cyanoaziridine is added to the resultant suspension. After subsequently stirring for 2 hours in an ice bath and leaving to stand overnight at ambient temperature, the dicyclohexylurea is separated off and the filtrate evaporated. There are thus obtained 2.9 g. 1-(N,N-diethylsuccinamoyl)-2-cyanoaziridine in the form of an oil.

EXAMPLE 89

1-[N-(Furan-2-carbonyl)-glycyl]-2-cyanoaziridine.

2.15 g. Dicyclohexylcarbodiimide are slowly added at 0 DEG to 5 DEG C. to a mixture of 1.69 g. N-(2-furoyl)-glycine and 0.68 g. 2-cyanoaziridine in 18 ml. tetrahydrofuran. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 3 hours at ambient temperature. The precipitated dicyclohexylurea is filtered off with suction (2.2 g.; m.p. 229 DEG C.), the filtrate is evaporated in a vacuum and the oily evaporation residue is repeatedly triturated with diethyl ether to give 1.3 g. 1-[N-(furan-2-carbonyl)-glycyl]-2-cyanoaziridine; m.p. 98 DEG-100 DEG C.

The N-(2-furoyl)-glycine used as starting material is prepared as follows: 2.5 g. aminoacetic acid, 0.8 g. solid sodium hydroxide, 2 g. anhydrous sodium carbonate and 20 ml. water are mixed dropwise at 10 DEG-15 DEG C. with 2.6 g. furan-2-carboxylic acid chloride. The reaction mixture is stirred for 2.5 hours at 15 DEG C., 8 ml. concentrated hydrochloric acid are then added thereto, with ice cooling, the reaction mixture is left to stand for about 30 minutes in an ice bath and the precipitated material is filtered off with suction and washed with water to give 2.5 g. N-(.alpha.-furoyl)-aminoacetic acid; m.p. 166 DEG-168 DEG C.

EXAMPLE 90

1-n-Butylsulphinylacetyl-2-cyanoaziridine.

A solution of 2.93 g. m-chlorobenzoic acid in 20 ml. chloroform is added dropwise at ambient temperature to a solution of 2.8 g. of 1-n-butylthioacetyl-2-cyanoaziridine (see Example 7) in 60 ml. chloroform. The reaction mixture is then stirred for 2 hours at ambient temperature, evaporated in a vacuum to a volume of about 40 ml. and shaken out three times with 3 ml. amounts of aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase is dried and the chloroform is evaporated off to give 2.64 g. 1-n-butylsulphinylacetyl-2-cyanoaziridine in the form of an oil. After purification on a column of 150 g. silica gel (elution agent ethyl acetate), there is obtained 1.07 g. of thin layer chromatographically uniform product in the form of a viscous, yellowish oil. The analytical data (elementary analysis, NMR and mass spectra) confirm the structure.

EXAMPLE 91

1-Cyclopropylcarbonyl-2-cyanoaziridine.

1.34 g. of this compound are obtained in the form of an oil when, analogously to Example 87, 1.36 g. 2-cyanoaziridine and 2.2 g. triethylamine in 30 ml. diethyl ether are reacted with 2.09 g. cyclopropane-carboxylic acid chloride, the ethereal filtrate obtained after separating off the triethylamine hydrochloride is shaken out three times with 4 ml. amounts of water and the ethereal phase is dried and evaporated. After purifying 1 g. thereof on a column of 100 g. silica gel, using chloroform as elution agent, there is obtained 0.5 g. of the desired compound in the form of an oil. The analytical data (elementary analysis, NMR and mass spectra) confirm the structure.

EXAMPLE 92

1-Cyclopropane-carbonamidoacetyl-2-cyanoaziridine.

This compound is obtained in a yield of 0.75 g. (m.p. 116 DEG-118 DEG C.) analogously to Example 89 by reacting 0.71 g. cyclopropylcarbonylglycine (m.p. 128 DEG-130 DEG C.) and 0.34 g. 2-cyanoaziridine in 9 ml. tetrahydrofuran with 1.08 g. dicyclohexylcarbodiimide.

The preparation of the cyclopropanecarbonylglycine used as starting material also takes place in the manner described in Example 89 from cyclopropanecarboxylic acid chloride and aminoacetic acid.

EXAMPLE 93

1-(2-Methylthiazole-5-carbonyl)-2-cyanoaziridine.

1.6 g. 2-Methylthiazole-5-carboxylic acid (m.p. 209 DEG C.) and 0.76 g. 2-cyanoaziridine in 20 ml. tetrahydrofuran are mixed at 0 DEG to 5 DEG C. with 2.4 g. dicyclohexylcarbodiimide. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 3 hours at ambient temperature, whereafter the precipitated dicyclohexylurea is filtered off with suction and washed with the above-mentioned solvent and with diethyl ether. The filtrate is evaporated in a vacuum and the evaporation residue is taken up in ethyl acetate and shaken out with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The organic phase is dried and evaporated in a vacuum to give 2.38 g. of an oil. This oily residue is dissolved in 90 ml. diethyl ether, left to stand overnight, precipitated dicyclohexylurea is filtered off with suction, the ethereal solution is evaporated and the evaporation residue is triturated with a little diethyl ether, 1.4 g. 1-(2-methylthiazole-5-carbonyl)-2-cyanoaziridine being obtained; m.p. 90 DEG- 92 DEG C.

EXAMPLE 94

1-[1-(6-Pyridazonyl)-acetyl]-2-cyanoaziridine

3.5 g. 1-(6-Pyridazonyl)-acetic acid are suspended in 35 ml. tetrahydrofuran, 1.55 g. 2-cyanoaziridine are added thereto, as well as, with ice cooling, 4.91 g. dicyclohexylcarbodiimide. After further stirring the reaction mixture for 2 hours in an ice bath, it is allowed to come to ambient temperature and the dicyclohexylurea is filtered off and the filtrate evaporated. The crystalline residue is triturated with diethyl ether and filtered off with suction. There are obtained 3.85 g. 1-[1-(6-pyridazonyl)-acetyl]-2-cyanoaziridine in the form of white crystals; m.p. 87 DEG-91 DEG C.

EXAMPLE 95

1-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-2-cyanoaziridine

In a manner analogous to that described in Example 94, with the use of 3,4,5-trimethoxybenzoic acid as starting material, there is obtained 1-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 86 DEG-89 DEG C.

EXAMPLE 96

1-Acryloylamidoacetyl-2-cyanoaziridine

A solution of 2.06 g. dicyclohexylcarbodiimide in 5 ml. diethyl ether is added dropwise at 0 DEG C. to a suspension of 1.29 g. N-acryloylglycine (m.p. 128 DEG-131 DEG C.) and 0.68 g. 2-cyanoaziridine in

25 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 2 hours at 0 DEG C. and then left to stand overnight at ambient temperature. The precipitated crystals (3.25 g.) are filtered off with suction, stirred with 30 ml. ethyl acetate and the dicyclohexylurea, which remains undissolved, is filtered off with suction. The ethyl acetate filtrate is evaporated in a vacuum and the oily evaporation residue is triturated with diethyl ether to give 0.63 g. 1-acryloylamidoacetyl-2-cyanoaziridine, which melts at 125 DEG-126 DEG C.

EXAMPLE 97

N,N'-Terephthaloyl-bis-1-(2-cyanoaziridine)

A solution of 2.03 g. terephthalic acid dichloride in 20 ml. anhydrous diethyl ether is added dropwise at 0 DEG to 5 DEG C. to a mixture of 1.36 g. 2-cyanoaziridine, 2.4 g. triethylamine and 60 ml. anhydrous diethyl ether. The reaction mixture is then stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 2 hours at ambient temperature, whereafter the solid product (5.3 g.) is filtered off with suction, this finely powdered material is shaken up with 100 ml. dioxan at 60 DEG C., undissolved material is filtered off with suction, the dioxan filtrate is evaporated in a vacuum and the evaporation residue is triturated with diethyl ether to give 2.1 g. of crystals. These crystals are triturated with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and the crystals obtained are filtered off with suction and washed with water to give 1.8 g. N,N'-terephthaloyl-bis-1-(2-cyanoaziridine); m.p. 168 DEG-170 DEG C.

EXAMPLE 98

1-Propionyl-2-cyanoaziridine

1.95 g. Propionic anhydride is added dropwise at ambient temperature to a mixture of 0.68 g. 2-cyanoaziridine in 5 ml. anhydrous diethyl ether. The reaction mixture is then stirred for 4 hours at this temperature, whereafter the solution is added dropwise to a well stirred mixture of 5 g. sodium bicarbonate in 50 ml. water, repeatedly extracted with ethyl acetate and the combined extracts evaporated in a vacuum, 1.6 g. of residue being obtained. This is treated with a suspension of 5 g. sodium bicarbonate in 30 ml. water, well stirred for 30 minutes, the undissolved sodium bicarbonate is filtered off with suction, the filtrate is repeatedly extracted with ethyl acetate and this then evaporated in a vacuum to give 0.85 g. 1-propionyl-2-cyanoaziridine, which is identical to the product of Example 73 (according to the thin layer chromatogram and the mass and NMR spectra).

EXAMPLE 99

1-[N-Pyridone-(2)-acetyl]-2-cyanoaziridine

3.06 g. N-Pyridone-(2)-acetic acid, 1.36 g. 2-cyanoaziridine and 4.3 g. dicyclohexylcarbodiimide are mixed in 31 ml. tetrahydrofuran, with stirring and ice cooling. After 2 hours, the reaction mixture is allowed to warm up to ambient temperature and filtered off from dicyclohexylurea. The filtrate is evaporated and the evaporation residue is taken up in butyl acetate, filtered, mixed with ligroin and the precipitated greasy material is crystallized from diethyl ether to give 2.9 g. 1-[N-pyridone-(2)-acetyl]-2-cyanoaziridine; m.p. 97 DEG-102 DEG C. (bubble formation).

EXAMPLE 100

1-(1-Methyl-3-nitropyrazole-4-carbonylglycyl)-2-cyanoaziridine

1.14 g. N-(1-Methyl-3-nitropyrazole-4-carbonyl)-glycine (m.p. 159 DEG-161 DEG C.) is dissolved in

70 ml. hot tetrahydrofuran and 0.34 g. 2-cyanoaziridine is added thereto, followed by the portionwise addition of 1.5 g. dicyclohexylcarbodiimide at 25 DEG-30 DEG C., whereafter the reaction mixture is stirred for 5 hours at ambient temperature and left to stand overnight. The precipitated dicyclohexylurea is filtered off with suction and the filtrate evaporated in a vacuum. The evaporation residue (2.65 g. of an oil) is, after standing for 30 minutes, triturated with 10 ml. tetrahydrofuran to give 0.45 g. 1-(1-methyl-3-nitropyrzole-4-carbonylglycyl)-2-cyanoaziridine in the form of a crystalline material; m.p. 158 DEG-160 DEG C. From the mother liquor there is obtained, by renewed evaporation and trituration, a further 0.3 g. of the desired product which still contains some dicyclohexylurea. It is, therefore, dissolved in warm ethyl acetate, left to stand overnight at ambient temperature, the precipitated dicyclohexylurea is filtered off with suction, the ethyl acetate mother liquor is evaporated and the residue again triturated.

The N-(12-cyanoaziridine 3-nitropyrzole-4-carbonyl)-glycine used as starting material is prepared analogously to Example 89 from 3.8 g. 1-methyl-3-nitropyrzole-4-carboxylic acid and 2.5 g. aminoacetic acid, the yield being 3.8 g.

EXAMPLE 101

1-(m-Trifluoromethylbenzoyl)-2-cyanoaziridine

2.15 g. Dicyclohexylcarbodiimide are introduced portionwise at 0 DEG to 5 DEG C. into a mixture of 1.9 g. m-trifluoromethylbenzoic acid and 0.68 g. 2-cyanoaziridine in 18 ml. tetrahydrofuran. The reaction mixture is subsequently stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 3 hours at ambient temperature, the precipitated dicyclohexylurea is filtered off with suction, the mother liquor is evaporated in a vacuum, the evaporation residue is taken up in 50 ml. anhydrous diethyl ether and left to stand for 3 days at ambient temperature, filtered off with suction from further dicyclohexylurea and the filtrate repeatedly washed with 15 ml. amounts of water. The dried ethereal phase is evaporated, 2.7 g. of evaporation residue being obtained. This is triturated with a little diethyl ether, suction filtered from some crystalline by-product and the mother liquor is evaporated to give 2.2 g. 1-(m-trifluoromethylbenzoyl)-2-cyanoaziridine in the form of an oil. After purification on a silica gel column (about 120 fold amount of silica gel, using chloroform as elution agent), there is obtained 0.65 g. of thin layer chromatographically uniform product.

The same product can also be obtained from m-trifluoromethylbenzoyl fluoride and 2-cyanoaziridine in a manner analogous to that described in Example 43.

EXAMPLE 102

1-Phenylsulphenyl-2-cyanoaziridine

A solution of 1.44 g. benzenesulphenic acid chloride (b.p. 38 DEG-40 DEG C./0.2 mm.Hg) in 40 ml. anhydrous diethyl ether is added dropwise at 0 DEG to 5 DEG C. in the course of about 15 minutes to a mixture of 0.68 g. 2cyanoaziridine and 1.2 g. triethylamine in 40 ml. anhydrous diethyl ether. The reaction mixture is subsequently stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 2 hours at ambient temperature. The precipitated hydrochloride is filtered off with suction, the mother liquor is evaporated in a vacuum and the evaporation residue is taken up in ethyl acetate and shaken out with an aqueous solution of sodium bicarbonate. The organic phase is evaporated to give 1.4 g. of oily evaporation residue which is vigorously shaken out 4 times with 20 ml. amounts of petroleum ether, 0.9 g. 1-phenylsulphenyl-2-cyanoaziridine remaining in the form of an oil which still contains a little diphenyl sulphide. The elementary analysis and the NMR, mass and IR spectra confirm the structure.

EXAMPLE 103

1-(2-Methylsulphonylbenzoyl)-2-cyanoaziridine

This compound, which melts at 143 DEG-145 DEG C., is obtained analogously to Example 90 from 0.44 g. 1-(2-methylthiobenzoyl)-2-cyanoaziridine, again with column purification. The yield is 0.15 g.

EXAMPLE 104

1-n-Butylthioacetylglucyl-2-cyanoaziridine.

A solution of 0.34 g. 2-cyanoaziridine in 5 ml. diethyl ether is added dropwise at 0 DEG C. to a suspension of 1.025 g. n-butylthioacetylglucine (m.p. 80 DEG-82 DEG C.) and 1.03 g. dicyclohexylcarbodiimide in 25 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 1 hour at ambient temperature and the resultant dicyclohexylurea (1.1 g.; m.p. 226 DEG-230 DEG C.) is filtered off with suction. The ethereal solution is concentrated in a vacuum to about 10 ml., shaken out twice with 2 ml. amounts of water and the ethereal phase then dried and evaporated to give 0.90 g. 1-n-butylthioacetylglucyl-2-cyanoaziridine in the form of a yellow oil. The elementary analysis and the mass and NMR spectra confirm the structure. The product still contains a little n-butylthioacetylglucine.

The n-butylthioacetylglucine used as starting material is obtained, in a yield of 2.4 g., from 3.4 g. n-butylthioacetyl chloride and 2.5 g. aminoacetic acid in a manner analogous to that described in Example 89.

EXAMPLE 105

1-(p-Phenylbenzoyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 1.08 g. p-phenylbenzoyl chloride in 30 ml. anhydrous diethyl ether is added dropwise at 0 DEG to 5 DEG C. in the course of about 15 minutes to a mixture of 0.34 g. 2-cyanoaziridine and 0.6 g. triethylamine in 20 ml. anhydrous diethyl ether. The reaction mixture is then stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 2 hours at ambient temperature. The precipitated material is filtered off with suction, washed with diethyl ether into the filtrate and the clear ethereal mother liquor is evaporated. The evaporation residue is triturated with a little diethyl ether to give 0.7 g. 1-(p-phenylbenzoyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 104 DEG-106 DEG C.

EXAMPLE 106

1-(2-Methylsulphonylbenzoyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 2.18 g. crude 2-methylsulphonylbenzoyl chloride (obtained from 6 g. 2-methylsulphonylbenzoic acid and 12 ml. thionyl chloride by boiling under reflux for 3 hours and then evaporating off excess thionyl chloride) in 20 ml. dioxan is added dropwise at 10 DEG to 15 DEG C. to a solution of 1.2 g. triethylamine and 0.68 g. 2-cyanoaziridine in 20 ml. dioxan. The reaction mixture is stirred for 1 hour at this temperature and then for 1 hour at ambient temperature. The resultant triethylammonium chloride (1.29 g.) is filtered off with suction and the mother liquor is evaporated in a vacuum. The evaporation residue is triturated with isopropanol to give 1.1 g. of product (m.p. 126 DEG-130 DEG C.) which, after dissolving in ethyl acetate, washing the solution with an aqueous solution of sodium bicarbonate and evaporating the ethyl acetate in a vacuum, gives 0.4 g. 1-(2-methylsulphonylbenzoyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 135 DEG-137 DEG C.

EXAMPLE 107

1-(Phenylthioacetyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 1.68 g. phenylthioacetic acid in 20 ml. diethyl ether is added dropwise at 0 DEG C. to a solution of 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 2.1 g. dicyclohexylcarbodiimide in 10 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 2 hours at ambient temperature. The precipitated dicyclohexylurea (2.1 g.) is filtered off with suction and the mother liquor is concentrated to a volume of about 10 ml. and repeatedly shaken out with an aqueous solution of sodium bicarbonate and then with water. The ethereal phase is evaporated to give 0.8 g. 1-(phenylthioacetyl)-2-cyanoaziridine in the form of a yellowish oil. The elementary analysis and the NMR and mass spectra confirm the structure.

EXAMPLE 108

1-(N-Acetylmethionyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 0.412 g. dicyclohexylcarbodiimide in 5 ml. diethyl ether is added dropwise, with stirring, at 0 DEG C. to a suspension of 0.38 g. N-acetyl-DL-methionine and 0.136 g. 2-cyanoaziridine in 10 ml. diethyl ether. The reaction mixture is then stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 2 hours at ambient temperature and then left to stand overnight at ambient temperature. The resultant dicyclohexylurea is now filtered off with suction, the mother liquor is evaporated and the evaporation residue is triturated with about 3 ml. diethyl ether to give 0.35 g. 1-(N-acetylmethionyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 86 DEG-88 DEG C.

EXAMPLE 109

1-p-Ethoxycarbonylamidobenzoyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 2.27 g. ethoxycarbonylamidobenzoyl chloride in 50 ml. diethyl ether is added dropwise at 0 DEG C. to a solution of 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 1.2 g. triethylamine in 50 ml. diethyl ether. The reaction mixture is then stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 2 hours at ambient temperature and the resultant crystals (2.9 g.) are filtered off with suction and the mother liquor is evaporated. The crystals filtered off (2.9 g.) are triturated with 20 ml. ethyl acetate, 1.27 g. triethylammonium chloride thereby remaining undissolved. The ethyl acetate mother liquor is diluted with 30 ml. ethyl acetate, repeatedly shaken out with 5 ml. amounts of aqueous sodium bicarbonate solution and the organic phase then evaporated in a vacuum to give 0.6 g. 1-p-ethoxy-carbonylamidobenzoyl-2-cyanoaziridine; m.p. 137 DEG-139 DEG C. From the evaporation residue of the ethereal mother liquor there is obtained a further 0.49 g. of the desired product with the same melting point when this is dissolved in about 20 ml. ethyl acetate, the solution shaken out three times with 5 ml. amounts of aqueous sodium bicarbonate solution and the organic phase then evaporated in a vacuum.

EXAMPLE 110

1-(3-Cyclohexenecarbonyl)-2-cyanoaziridine.

Analogously to Example 107, from 1.36 g. 2-cyano-aziridine and 4.2 g. dicyclohexylcarbodiimide in 40 ml. diethyl ether and 2.52 g. 3-cyclohexene-1-carboxylic acid in 20 ml. diethyl ether, there are obtained 2.07 g. 1-(3-cyclohexenecarbonyl)-2-cyanoaziridine in the form of an oil from which, by dissolving in 5 ml. diethyl ether and leaving to stand for 12 hours at ambient temperature, a further small amount of

dicyclohexylurea can be separated. Evaporation of the ethereal mother liquor leaves behind 1.8 g. of a yellow oil which still contains a little dicyclohexylurea. The elementary analysis and the NMR and mass spectra confirm the structure.

EXAMPLE 111

1-(4-Cyanobenzoyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 1.65 g. 4-cyanobenzoyl chloride in 25 ml. diethyl ether is added dropwise at 0 DEG C. to a solution of 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 1.2 g. triethylamine in 65 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 2 hours at ambient temperature. The precipitated triethylammonium chloride is filtered off with suction, the ethereal mother liquor is evaporated and the evaporation residue is triturated with diethyl ether. After purification on a silica gel column using chloroform as elution agent, there is obtained 0.6 g. 1-(4-cyanobenzoyl)-2-cyanoaziridine in the form of a white powder; m.p. 107 DEG-110 DEG C.

EXAMPLE 112

1-(Phenylthioacetamidoacetyl)-2-cyanoaziridine.

2.2 g. Dicyclohexylcarbodiimide are added portionwise at 0 DEG to 5 DEG C. to a mixture of 2.25 g. N-phenylthioacetyl glycine (m.p. 118 DEG-120 DEG C.), 18 ml. tetrahydrofuran and 0.68 g. 2-cyanoaziridine. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 3 hours at ambient temperature. The precipitated dicyclohexylurea (2.18 g.; m.p. 226 DEG-228 DEG C.) is filtered off with suction, washed with tetrahydrofuran and then with diethyl ether into the filtrate, this then evaporated in a vacuum and the oily evaporation residue repeatedly triturated with diethyl ether. The oil which remains undissolved in the diethyl ether is taken up in 30 ml. ethyl acetate, left to stand overnight at ambient temperature, a small amount of crystalline material is filtered off with suction and the filtrate is evaporated in a vacuum, 1.6 g. 1-(phenylthioacetamidoacetyl)-2-cyanoaziridine remaining behind in the form of a yellowish oil which still contains a small amount of ethyl acetate. The elementary analysis and the NMR and mass spectra confirm the structure.

The N-phenylthioacetyl glycine used as starting material is prepared as follows: 2.5 g. glycine in 20 ml. water, which contains 0.8 g. sodium hydroxide and 2 g. anhydrous sodium carbonate, are mixed dropwise at 10 DEG to 15 DEG C. with 3.73 g. phenylthioacetyl chloride. The reaction mixture is stirred for 2.5 hours at this temperature, then 8 ml. concentrated hydrochloric acid are added, with cooling. The precipitated substance is filtered off with suction after standing for 30 minutes and washed with water to give 4.3 g. N-phenylthioacetyl glycine; m.p. 118 DEG-120 DEG C.

EXAMPLE 113

1-(2-Phenylcyclopropane-1-carbonyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 1.8 g. 2-phenylcyclopropane-1-carbonyl chloride in 10 ml. diethyl ether is added dropwise at 0 DEG C. to a solution of 1.2 g. triethylamine and 0.68 g. 2-cyanoaziridine in 20 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 2 hours at ambient temperature. The precipitated triethylamine hydrochloride (1.36 g.) is filtered off with suction and the ethereal filtrate is concentrated to a volume of about 20 ml., then repeatedly shaken out with about 3 ml. amounts of water and the ethereal phase evaporated to give 1.43 g. of a yellow oil. This is purified on a 300 g. silica gel column, using chloroform as elution agent, there being obtained 0.83 g. 1-(2-phenylcyclopropane-1-carbonyl)-2-cyanoaziridine in the form of a yellow oil. The elementary analysis and the NMR and mass

spectra confirm the structure.

EXAMPLE 114

1-(5-Norbornene-2-carbonyl)-2-cyanoaziridine.

Analogously to Example 113, from 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 1.2 g. triethylamine in 30 ml. diethyl ether and 1.56 g. 5-norbornene-2-carboxylic acid chloride in 10 ml. diethyl ether, after filtering off with suction the triethylammonium salt (1.25 g.), shaking out the ethereal filtrate three times with 5 ml. amounts of aqueous sodium bicarbonate solution and evaporating the ethereal solution, there is obtained 1.82 g. 1-(5-norbornene-2-carbonyl)-2-cyanoaziridine in the form of a yellow oil. The elementary analysis and the IR and mass spectra confirm the structure.

EXAMPLE 115

1-(2-Acetoxybenzoyl)-2-cyanoaziridine.

Analogously to Example 113, from 1.36 g. 2-cyanoaziridine and 2.4 g. triethylamine in 60 ml. diethyl ether and 3.96 g. of 2-acetoxybenzoyl chloride in 20 ml. diethyl ether, after filtering off with suction the precipitated triethylammonium salt (2.62 g.), shaking out the ethereal filtrate three times with 10 ml. amounts of aqueous sodium bicarbonate solution, evaporating the ethereal phase and purifying the oil obtained on a silica gel column, using chloroform as elution agent, there is obtained 1.27 g. 1-(2-acetoxybenzoyl)-2-cyanoaziridine in the form of a water-clear, viscous oil which still contains a small amount of water. The elementary analysis and the IR, NMR and mass spectra confirm the structure.

EXAMPLE 116

1-(N-Acetylprolyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 2.06 g. dicyclohexylcarbodiimide in 10 ml. diethyl ether is added dropwise at 0 DEG C. to a suspension of 1.57 g. L-N-acetylproline (m.p. 116 DEG-118 DEG C.) and 0.68 g. 2-cyanoaziridine in 40 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 2 hours at ambient temperature. The precipitated dicyclohexylurea (1.96 g.) is filtered off with suction, the filtrate is shaken out three times with 5 ml. amounts of water and the combined aqueous extracts are extracted three times with 10 ml. amounts of ethyl acetate, there thus being obtained 1.2 g. 1-(N-acetylprolyl)-2-cyanoaziridine in the form of a yellowish, viscous oil. The elementary analysis and the NMR and mass spectra confirm the structure.

EXAMPLE 117

1-Benzylthioacetyl-2-cyanoaziridine.

Analogously to Example 116, from 1.82 g. benzylthioacetic acid and 0.68 g. 2-cyanoaziridine dissolved in 40 ml. diethyl ether and 2 g. dicyclohexylcarbodiimide in 30 ml. diethyl ether but after subsequently stirring for 3 hours at ambient temperature and filtering off with suction the dicyclohexylurea, washing the ethereal mother liquor with aqueous sodium bicarbonate solution and water, evaporating the ethereal phase to a volume of about 40 ml., leaving to stand overnight, filtering off with suction further dicyclohexylurea and evaporating the filtrate, there are obtained 2.12 g. 1-benzylthioacetyl-2-cyanoaziridine in the form of a viscous, colorless oil which still contains a small amount of dicyclohexylurea. The elementary analysis and the IR, NMR and mass spectra confirm the structure.

EXAMPLE 118

1-(3-Ethoxypropionyl)-2-cyanoaziridine.

Analogously to Example 113, from 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 1.2 g. triethylamine in 40 ml. diethyl ether and 1.36 g. ethoxypropionyl chloride in 40 ml. diethyl ether, filtering off with suction 1.36 g. of hydrochloride evaporating the filtrate to one half of its volume and washing with aqueous sodium bicarbonate solution and water there is obtained 1 g. 1-(3-ethoxypropionyl)-2-cyanoaziridine in the form of a yellowish oil. The elementary analysis and the IR, NMR and mass spectra confirm the structure.

EXAMPLE 119

1-N,N-p-Dimethylaminobenzoyl)-2-cyanoaziridine.

Analogously to Example 113, from 0.34 g. 2-cyanoaziridine and 0.6 g. triethylamine in 20 ml. diethyl ether and the proportion of 0.92 crude p-dimethylaminobenzoyl chloride which dissolves in 20 ml. diethyl ether but after stirring for 3 hours at ambient temperature, there is obtained 0.3 g. 1-(N,N-p-dimethylaminobenzoyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 104 DEG-106 DEG C.

EXAMPLE 120

1-(6-Methylpyridine-2-carbonyl)-2-cyanoaziridine.

An ethereal solution of 6-methylpyridine-2-carbonyl chloride (prepared by introducing 1.37 g. 6-methylpyridine 2-carboxylic acid into 27 ml. thionyl chloride, heating to 80 DEG C. until a clear solution is obtained (about 1 hour), distilling off excess thionyl chloride in a vacuum at about 30 DEG to 40 DEG C. bath temperature and taking up the residue in 30 ml. diethyl ether) is added dropwise at 0 DEG C. to a solution of 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 2.4 g. triethylamine in 20 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 2 hours at ambient temperature. The precipitated hydrochloride is filtered off with suction, the ethereal filtrate is evaporated and the evaporation residue (0.9 g.) is triturated with about 4 ml. diethyl ether to give 0.4 g. 1-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 120 DEG-122 DEG C.

EXAMPLE 121

1-[2-(4-Chlorobenzoyl)-benzoyl]-2-cyanoaziridine.

2.6 g. 2-(p-chlorobenzoyl)-benzoic acid are dissolved in 30 ml. diethyl ether, 0.68 g. 2-cyanoaziridine are added thereto and a solution of 2 g. dicyclohexylcarbodiimide in 20 ml. diethyl ether is added dropwise thereto at 0 DEG to 5 DEG C. in the course of about 10 minutes. The reaction mixture is subsequently stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 4 hours at ambient temperature, precipitated dicyclohexylurea (2.2 g.) is filtered off with suction and the ethereal filtrate is shaken out with an aqueous solution of sodium bicarbonate and repeatedly with water. The ethereal phase is evaporated to give 3 g. 1-[2-(4-chlorobenzoyl)-benzoyl]-2-cyanoaziridine in the form of a colorless viscous oil which still contains small amounts of dicyclohexylurea. The elementary analysis and the IR, NMR and mass spectra confirm the structure.

EXAMPLE 122

1-(4-Sulphamoylbenzoyl)-2-cyanoaziridine.

A suspension of 2.01 g. 4-sulphamoylbenzoic acid and 0.68 g. 2-cyanoaziridine in 30 ml. tetrahydrofuran is mixed portionwise at ambient temperature with 2 g. dicyclohexylcarbodiimide. The reaction mixture is stirred for 3 hours at ambient temperature, the precipitated dicyclohexylurea (1.4 g.) is filtered off with suction and the filtrate is evaporated in a vacuum. The evaporation residue is dissolved in 70 ml. ethyl acetate, suction filtered to remove 0.3 g. of precipitated material and the ethyl acetate filtrate is shaken with an aqueous solution of sodium bicarbonate and then repeatedly with water. The organic phase, after drying, is evaporated in a vacuum. The evaporation residue (2.1 g.), after trituration with diethyl ether, melts at 162 DEG-165 DEG C. 1.7 g. of this material is boiled with 170 ml. chloroform, 0.55 g. of material melting at 148 DEG-150 DEG C. thereby remaining undissolved. After cooling the chloroform solution, there is obtained a further 0.2 g. of the same material. The 0.75 g. of crystals thus obtained, which melt at 148 DEG-150 DEG C., is again boiled with 70 ml. chloroform, whereby, after cooling to ambient temperature, there is obtained 0.65 g. 1-(4-sulphamoylbenzoyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 145 DEG-146 DEG C.

EXAMPLE 123.

1-Sorboyl-2-cyanoaziridine.

A solution of 2.6 g. sorbic acid chloride (b.p. 73 DEG C./12 mm. Hg, obtained from sorbic acid by reaction with thionyl chloride in benzene) is added dropwise at 0 DEG C. to a solution of 1.38 g. 2-cyanoaziridine and 2.4 g. triethylamine in 30 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 2 hours at ambient temperature, the precipitated hydrochloride (2.68 g.) is filtered off with suction, the ethereal filtrate is repeatedly shaken out with aqueous sodium bicarbonate solution and the ethereal phase is evaporated to give 2.72 g. of evaporation residue. 1 g. of this is purified on a silica gel column (200 g. silica gel, elution agent toluene/dioxan 9:1 v/v) to give 0.75 g. 1-sorboyl-2-cyanoaziridine; m.p. 56 DEG-58 DEG C.

EXAMPLE 124

1-(Rhodanine-N-methylcarbonyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 0.95 g. rhodanine-N-acetic acid in 30 ml. diethyl ether is added dropwise at ambient temperature to a solution of 0.34 g. of 2-cyanoaziridine and 1.06 g. dicyclohexylcarbodiimide in 20 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 3 hours at ambient temperature and the precipitated crystals (1.8 g.) are filtered off with suction and stirred with 10 ml. ethyl acetate. After evaporation thereof in a vacuum, there is obtained 0.6 g. 1-(rhodanine-N-methylcarbonyl)-2-cyanoaziridine in the form of an orange-colored, viscous oil which still contains a small amount of ethyl acetate. The substance cannot be kept very long at ambient temperature. The elementary analysis and the IR, NMR and mass spectra confirm the structure.

EXAMPLE 125

1-(5-Phenylhydantoyl)-2-cyanoaziridine.

A suspension of 1.94 g. N-phenyl-N'-carboxymethylurea (m.p. 195 DEG-197 DEG C.) and 0.68 g. 2-cyanoaziridine in 40 ml. diethyl ether is mixed dropwise, with stirring, with a solution of 2 g. dicyclohexylcarbodiimide in 20 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 4 hours at ambient temperature and then left to stand overnight. The solid product obtained is filtered off with suction (3.6 g.), washed with diethyl ether, triturated with 100 ml. ethyl acetate and dicyclohexylurea (m.p. 225 DEG-227 DEG C.) is filtered off with suction. The filtrate is washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and then a few times with water, the organic phase is dried and the ethyl acetate

solution is evaporated in a vacuum. The solid evaporation residue is triturated with diethyl ether to give 1.1 g. 1-(5-phenylhydantoyl)-2-cyanoaziridine (m.p. 114 DEG-116 DEG C.), which still contains a small amount of 3-phenylhydantoin and dicyclohexylurea.

EXAMPLE 126

1-(4-Acetamidomethyl-1-cyclohexane-carbonyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 4 g. dicyclohexylcarbodiimide in 20 ml. tetrahydrofuran is added dropwise at ambient temperature to 3.94 g. trans-4-acetamidomethylcyclohexane-1-carboxylic acid (m.p. 143 DEG -152 DEG C.) and 1.36 g. 2-cyanoaziridine and 80 ml. tetrahydrofuran. The reaction mixture is stirred for 4 hours at ambient temperature and then left to stand overnight. The solid material (5.6 g.) is now filtered off with suction, washed with tetrahydrofuran and diethyl ether into the filtrate and this is evaporated in a vacuum, 4.18 g. of an oil remaining behind. This oil is dissolved in ethyl acetate, the solution obtained is shaken with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and subsequently a few times with water and the organic phase is evaporated. The oily evaporation residue (3.3 g.) is repeatedly triturated with diethyl ether to give 1.8 g. of product (m.p. 97 DEG-100 DEG C.) which, after trituration with about 50 ml. ethyl acetate, gives 0.5 g. of undissolved material (m.p. 190 DEG-193 DEG C.), whereas the filtrate, after evaporation in a vacuum and trituration of the evaporation residue with diethyl ether, gives 1 g. (1-(4-acetamidomethyl-1-cyclohexane-carbonyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 92 DEG-94 DEG C.

EXAMPLE 127

1-(1-p-Chlorophenylcyclopentane-1-carbonyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 2.43 g. 1-(4-chlorophenyl)-1-cyclopentane-carboxylic acid chloride (b.p. 176 DEG-178 DEG C./12 mm. Hg) in 40 ml. diethyl ether is added dropwise at 0 DEG to 5 DEG C. to a mixture of 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 1.2 g. triethylamine in 40 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 1 hour at 0 DEG C. and for 2 hours at ambient temperature. The precipitated hydrochloride (1.35 g.) is filtered off with suction and the filtrate is shaken with an aqueous solution of sodium bicarbonate and repeatedly with water. The ethereal phase is dried and evaporated to give 2.5 g. of an oil which solidifies after standing for some time. There are thus obtained 2.5 g. (1-(1-p-chlorophenylcyclopentane-1-carbonyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 80 DEG-82 DEG C.

EXAMPLE 128

Cyclohexane-1,2-dicarbonyl-bis-1-(2-cyanoaziridine).

A solution of 4.1 g. dicyclohexylcarbodiimide in 20 ml. diethyl ether is added dropwise to a suspension of 1.72 g. cis-cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid and 1.38 g. 2-cyanoaziridine in 30 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 2 hours at ambient temperature, left to stand overnight and the resultant dicyclohexylurea (m.p. 227 DEG-230 DEG C.) is filtered off with suction. The ethereal filtrate is repeatedly shaken with water and the ethereal phase is evaporated to give 3.02 g. of a yellow oil. This is purified on a silica gel column (600 g. silica gel; elution agent toluene/dioxan 8:2 v/v). There is thus obtained 1.02 g. cyclohexane-1,2-dicarbonyl-bis-1-(2-cyanoaziridine) in the form of a viscous, water clear oil which still contains a little water and dioxan. The elementary analysis and the IR, NMR and mass spectra confirm the structure.

EXAMPLE 129

1-(3-Camphorcarbonyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 2 g. dicyclohexylcarbodiimide in 20 ml. diethyl ether is added dropwise at ambient temperature to a solution of 1.96 g. DL-3-camphor-carboxylic acid and 0.68 g. 2-cyanoaziridine in 60 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 3 hours and then left to stand overnight. The resultant dicyclohexylurea (2.18 g.) is filtered off with suction and the filtrate is concentrated to a volume of about 50 ml. and left to stand overnight in a refrigerator, a further 0.03 g. dicyclohexylurea thereby precipitating out. This is filtered off with suction and the filtrate is evaporated in a vacuum, finally in a high vacuum, to give 2.44 g. 1-(3-camphorcarbonyl)-2-cyanoaziridine in the form of a colorless, viscous oil which contains a small amount of 3-camphor-carboxylic acid. The elementary analysis and the IR, NMR and mass spectra confirm the structure.

EXAMPLE 130

1-(3-Acetylpropionyl)-2-cyanoaziridine.

A solution of 6 g. dicyclohexylcarbodiimide in 45 ml. diethyl ether is added dropwise at ambient temperature to a solution of 3.48 g. laevulinic acid and 2.04 g. 2-cyanoaziridine in 90 ml. diethyl ether. The reaction mixture is stirred for 5 hours at ambient temperature, left to stand overnight and the resultant dicyclohexylurea (5.7 g.; m.p. 226 DEG-228 DEG C.) filtered off with suction. The filtrate is evaporated to about one third of its volume, shaken once with an aqueous solution of sodium bicarbonate and twice with water and the ethereal phase evaporated, 4.3 g. of an oil remaining behind. The aqueous phase is immediately repeatedly extracted with ethyl acetate and the combined ethyl acetate extracts are evaporated in a vacuum, 1.2 g. of an oil remaining behind, which mainly consists of the desired product and 2-cyanoaziridine. The oil from the ether evaporation residue (4.3 g.) is left to stand for some days in a refrigerator, a smeary crystallizate forming which is repeatedly triturated with about 10 ml. water. 1.05 g. of crystals with a melting point of 93 DEG to 94 DEG C. thus remain which is N-3-acetylpropionyldicyclohexylurea. The combined aqueous filtrates thereof are immediately repeatedly extracted with ethyl acetate and the combined ethyl acetate extracts are evaporated in a vacuum. There are obtained 2.8 g. of the desired product in the form of a colorless oil. The elementary analysis and the IR, NMR and mass spectra confirm the structure of the product.

EXAMPLE 131

Thiodiglycolyl-bis-1-(2-cyanoaziridine).

A solution of 3 g. thiodiglycolic acid, 8.6 g. dicyclohexylcarbodiimide and 2.7 g. 2-cyanoaziridine in 60 ml. tetrahydrofuran is stirred for 2 hours in an ice bath. After separating off the precipitated dicyclohexylurea, the product obtained is purified on a column of silica gel, using ethyl acetate as elution agent, to give 2.5 g. thiodiglycolyl-bis-1-(2-cyanoaziridine) in the form of a colorless oil.

EXAMPLE 132

Diglycolyl-bis-(2-cyanoaziridine).

This compound, which is obtained from 1.34 g. diglycolic acid in the above-described manner, is recrystallized from ethyl acetate/diethyl ether. The yield is 0.75 g., and the product melts at 112 DEG C.

EXAMPLE 133

1-(11-Acetylaminoundecanoyl)-2-cyanoaziridine.

In a manner analogous to that described above, from 2.43 g. 11-acetaminoundecanoic acid, there is obtained 0.85 g. 1-(11-acetylaminoundecanoyl)-2-cyanoaziridine in the form of an oil which can be crystallized from diethyl ether and then melts at 62 DEG to 65 DEG C.

EXAMPLE 134

Benzenephosphono-bis-1-(2-cyanoaziridine).

3 g. 2-Cyanoaziridine and 6.1 ml. triethylamine are dissolved in 120 ml. dioxan. 3.9 g. Benzenephosphonic acid dichloride are then added dropwise thereto, the reaction mixture is left to stand overnight and the precipitated salt is separated off. The evaporation residue is purified on a silica gel column, using dioxan as elution agent. After treatment with ligroin, there is obtained 0.85 g. benzenephosphono-bis-1-(2-cyanoaziridine) in the form of crystals which melt at 116 DEG-121 DEG C.

EXAMPLE 135

Ethoxyphosphoryl-bis-1-(2-cyanoaziridine).

2.7 g. 2-Cyanoaziridine and 5.6 ml. triethylamine are dissolved in 26 ml. anhydrous diethyl ether. 3.2 g. Phosphoric acid ethyl ester dichloride dissolved in 32 ml. anhydrous diethyl ether are added dropwise thereto, with ice cooling. After standing overnight at ambient temperature, the precipitated salt is separated off and 2.3 g. ethoxyphosphoryl-bis-1-(2-cyanoaziridine) are obtained in the form of a yellowish oil.

EXAMPLE 136

1-(Phenoxyhydroxyphosphoryl)-2-cyanoaziridine.

1.74 g. Phosphoric acid monophenyl ester and 1.39 ml. triethylamine are suspended in 17.4 ml. tetrahydrofuran. After the addition of 0.68 g. 2-cyanoaziridine, a clear solution is formed which is mixed, in an ice bath, with 2.16 g. dicyclohexylcarbodiimide. After 2 hours, the precipitated dicyclohexylurea is separated off and the filtrate is evaporated to give 2.4 g. of the triethylammonium salt as a yellowish oil.

EXAMPLE 137

Dithiodiacetyl-bis-1-(2-cyanoaziridine).

3.6 g. Dithiodiacetic acid are dissolved in 72 ml. diethyl ether, cooled and 2.7 g. 2-cyanoaziridine, as well as 8.6 g. dicyclohexylcarbodiimide, are added thereto. After 2 hours, precipitated dicyclohexylurea is separated off and the filtrate is evaporated. The evaporation residue is purified on a silica gel column with xylene/methyl ethyl ketone. There are thus obtained 2.2 g. dithiodiacetyl-bis-1-(2-cyanoaziridine) in the form of a yellowish oil.

EXAMPLE 138

(R)(-)-1-(.alpha.-Methoxyphenylacetyl)-2-cyanoaziridine.

1 g. (R)(-)-2-Methoxy-2-phenylacetic acid are dissolved in 10 ml. diethyl ether. 1.3 g. Dicyclohexylcarbodiimide is added thereto with ice cooling and, after 15 minutes, 0.4 g. 2-cyanoaziridine in 2 ml. diethyl ether. After 2 hours in an ice bath, the precipitated dicyclohexylurea is

separated off and the filtrate is evaporated to give 1.2 g. (R)(-)-1-(.alpha.-methoxyphenylacetyl)-2-cyanoaziridine in the form of an oil; [α]_D²⁰ = -99.0 DEG (c=0.5 in ethanol).

(S)(+)-1-(.alpha.-Methoxyphenylacetyl)-2-cyanoaziridine.

Starting from (S)(+)-2-methoxy-2-phenylacetic acid, there is obtained, in an analogous manner, the optical antipode which is also in the form of an oil; [α]_D²⁰ = +89.9 DEG (c=0.5 in ethanol).

EXAMPLE 139

1-N-Mesylglycyl-2-cyanoaziridine.

A suspension of 3 g. N-mesylglycine in 30 ml. diethyl ether is stirred for 2 hours in an ice bath with 1.36 g. 2-cyanoaziridine and 4.32 g. dicyclohexylcarbodiimide. The precipitated dicyclohexylurea is filtered off and the filtrate evaporated. The evaporation residue is recrystallized from ethyl acetate/ligroin finally to give 1.17 g. 1-N-mesylglycyl-2-cyanoaziridine in the form of white crystals; m.p. 83 DEG-88 DEG C.

EXAMPLE 140

Benzenethiophosphono-bis-1-(2-cyanoaziridine).

1.36 g. 2-Cyanoaziridine and 2.78 ml. triethylamine are dissolved in 27 ml. anhydrous ether. A solution of 2.11 g. benzenethiophosphonic acid dichloride in 21 ml. anhydrous diethyl ether is added dropwise thereto at 0 DEG to 5 DEG C. After 2 hours, the precipitated salt is filtered off, the filtrate is evaporated and the residue is purified on a silica gel column using ethyl acetate as elution agent. There is thus obtained 1.75 g. benzenethiophosphono-bis-1-(2-cyanoaziridine) in the form of a yellowish oil.

EXAMPLE 141

Phenoxyphosphoryl-bis-1-(2-cyanoaziridine).

5.4 g. 2-Cyanoaziridine and 11.1 ml. triethylamine are introduced into 108 ml. anhydrous diethyl ether. 8.4 g. Phenoxyphosphoryl dichloride in 84 ml. anhydrous diethyl ether are added dropwise thereto at 5 DEG to 10 DEG C. After 1.5 hours, precipitated salt is separated off and the product is purified on a silica gel column with ethyl acetate as elution agent. There is obtained 0.7 g. phenoxyphosphoryl-bis-1-(2-cyanoaziridine); m.p. 81 DEG-88 DEG C.

EXAMPLE 142

1-(Diphenylaminophosphoryl)-2-cyanoaziridine.

2.67 g. Phosphoric acid dianilide chloride in the tenfold amount of anhydrous tetrahydrofuran is added, with ice cooling, to a solution of 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 1.38 ml. triethylamine in 13.6 ml. tetrahydrofuran. After 2 hours, the precipitated salt is separated off and the filtrate is evaporated. After stirring with ethyl acetate, there is obtained 1.26 g. 1-(diphenylaminophosphoryl)-2-cyanoaziridine; m.p. 169 DEG-172 DEG C.

EXAMPLE 143

1-(Benzenemethoxyphosphonyl)-2-cyanoaziridine.

This compound is obtained in a yield of 1.9 g. in the form of a pale yellow oil in an analogous manner from 5 g. benzenemethoxyphosphonic acid chloride.

EXAMPLE 144

1-Dimethoxyphosphoryl-2-cyanoaziridine.

This compound is obtained in an analogous manner in the form of an oil from phosphoric acid dimethyl ester chloride. The spectral analyses confirm the structure.

EXAMPLE 145

1-(3-Methylthiopyridazine-6-carbonyl)-2-cyanoaziridine.

2.2 g. 3-Carboxy-6-methylthiopyridazine are suspended in 22 ml. diethyl ether, mixed with 0.88 g. 2-cyanoaziridine and 2.8 g. dicyclohexylcarbodiimide and then stirred for 2 hours in an ice bath. After standing overnight at ambient temperature, the thick suspension is filtered with suction, evaporated and purified over a silica gel column using ethyl acetate as elution agent. There is obtained 0.4 g. 1-(3-methylthiopyridazine-6-carbonyl)-2-cyanoaziridine; m.p. 97 DEG-100 DEG C.

EXAMPLE 146

1-[N-(Pyridine-2-carbonyl)-glycyl]-2-cyanoaziridine.

3.6 g. N-(Pyridine-2-carbonyl)-glycine are suspended in 36 ml. tetrahydrofuran, 1.36 g. 2-cyanoaziridine and 4.3 g. dicyclohexylcarbodiimide are added thereto and the reaction mixture is stirred for 2 hours in an ice bath. After filtering off the dicyclohexylurea and working up, there are obtained 2.85 g. 1-[N-(pyridine-2-carbonyl)-glycyl]-2-cyanoaziridine in the form of a yellowish oil.

EXAMPLE 147

1-(Ethanemethoxyphosphonyl)-2-cyanoaziridine.

1.29 g. 2-Cyanoaziridine are dissolved in 13 ml. anhydrous diethyl ether, 2.63 ml. triethylamine are added thereto and then 2.7 g. ethanemethoxyphosphonic acid chloride are added thereto dropwise, with ice cooling. After 3 days, the precipitated triethylamine hydrochloride is filtered off. After working up, there are obtained 2.95 g. 1-(ethanemethoxyphosphonyl)-2-cyanoaziridine in the form of a water-soluble, yellowish oil.

EXAMPLE 148

1-[N-.alpha.-(L)-Phenethylsuccinamoyl]-2-cyanoaziridine.

2.21 g. N-.alpha.-(L)-Phenethylsuccinic acid semiamide, 0.68 g. 2-cyanoaziridine and 2.16 g. dicyclohexylcarbodiimide in 22 ml. tetrahydrofuran are stirred for 2 hours in an ice bath. After standing overnight, the precipitated dicyclohexylurea is filtered off. After working up, there is obtained 1-[N-.alpha.-(L)-phenethylsuccinamoyl]-2-cyanoaziridine in the form of a yellowish oil; [α]_D²⁰ = -94.2 DEG (c=0.5 in ethanol).

EXAMPLE 149

1-[N-.alpha.-(D)-Phenethylsuccinamoyl]-2-cyanoaziridine.

This is prepared in an analogous manner from the D-acid. The product is a yellowish oil; [.alpha.]D@20 =+92.0 DEG (c=0.5 in ethanol).

EXAMPLE 150

1-(N-Acetylglycyl)-2-cyanoaziridine

11.7 g. N-acetylglycine are introduced in 400 ml. anhydrous methylene chloride and 11.5 ml. N-methylmorpholine is added. After cooling in an ice bath a solution of 13.8 ml. isobutyl chloroformate in 100 ml. anhydrous methylene chloride and 15 minutes later a solution of 6.8 g. 2-cyanoaziridine in anhydrous methylene chloride are added and then stirred for 2 hours in an ice bath. After standing overnight at ambient temperature the solution is evaporated in a vacuum, the residue is triturated with acetone and the N-methylmorpholine hydrochloride, which remains undissolved, is filtered off with suction. The acetone solution is evaporated in a vacuum and the residue is recrystallized from diethyl ether/methanol (1:1). The yield is 8.4 g. of a white, clear water-soluble crystallized product, which is not only identical with the compound of example 30, but also with the reaction compound of 2-cyanoaziridine and N-acetylglycyl chloride in an ethyl acetate solution in the presence of triethylamine.

The pharmacological properties of the new compounds were determined as follows:

Adult female Sprague-Dawley rats of Messrs. WIGA (Gassner, Sulzfeld) weighing 180-220 g were used. The animals were kept at a constant temperature (23 DEG.+-1 DEG C.), constant humidity of the atmosphere (55.+-5%) and within the 12-hour day/night rhythm. The animals received rat pellets **SNIFF** of Messrs. **Intermast, Soest, and water ad libitum**. The substances to be tested (dissolved in 10 ml of 0.5% tylose solution per kg of body weight) were once orally applied to 10 rats each time, by means of a throat tube. As control, 10 animals each time were only treated with 10 ml of 0.5% tylose solution per kg of body weight. Prior to the application, the animals were kept fasting and blood was taken from the retroorbital venous plexus by means of a heparinized puncture capillary tube (B 3095/2 of Messrs. Sherwood Med. Inc., Inc., St. Louis) and the leucocytes were determined by means of a Coulter counter in known manner.

On the 4th day blood was again taken from the retroorbital venous plexus and the leucocytes were counted. The averages with standard deviations were ascertained from the individual values. The test groups were only evaluated if the control groups showed no physiological variations. Table 1 shows the values in comparison with the 1-carboxamido-2-cyanoaziridine (BA 1).

The following data show that all tested substances effect significant increase of the leucocyte number and thus are strongly immune-stimulating.

<tb> TABLE

<tb>

<tb> Per os Leucocytes in Thousands

<tb>Active Material

<tb> Dosage Maximum

<tb>of Example mg/kg 0-Value (after 4 days)

<tb>

<tb>Comparison BA 1

<tb> 200 8.9 9.5

<tb>2 200 6.4 12.5

<tb>3 " 5.6 15.6
<tb>4 " 6.6 12.1
<tb>13 " 6.4 12.4
<tb>14 " 6.7 14.3
<tb>19 " 6.8 10.7
<tb>20 " 7.2 9.9
<tb>23 " 8.1 15.2
<tb> 50 7.2 10.9
<tb>25 200 7.6 16.0
<tb>27 " 6.8 14.0
<tb>29 " 6.4 12.5
<tb>30 " 6.8 18.0
<tb> 50 6.6 10.2
<tb>31 200 8.6 16.8
<tb> 50 7.8 10.2
<tb>35 200 8.0 14.7
<tb> 50 8.0 11.6
<tb>38 200 6.4 12.5
<tb>39 " 6.9 13.5
<tb>41 " 6.7 13.8
<tb>42 " 5.6 10.1
<tb>44 " 8.5 16.4
<tb>47 " 7.7 13.7
<tb>54 " 5.7 15.6
<tb>60 " 8.0 15.4
<tb>63 200 7.0 13.7
<tb>66 " 5.6 10.3
<tb>69 " 5.8 11.4
<tb>73 " 7.1 11.7
<tb>76 " 6.3 11.3
<tb>83 " 5.2 12.3
<tb>86 " 4.7 11.8
<tb>88 " 5.2 10.0
<tb>89 " 5.8 14.7
<tb>91 " 5.9 9.7
<tb>94 " 6.0 11.6
<tb>95 " 4.9 10.2
<tb>96 " 5.4 11.5
<tb>97 " 6.0 13.5
<tb>99 " 6.3 13.6
<tb>102 " 6.4 10.9
<tb>105 " 4.4 11.3
<tb>107 " 5.5 9.9
<tb>109 " 6.0 10.8
<tb>110 " 6.1 10.3
<tb>119 " 7.0 12.0
<tb>122 " 7.3 12.5
<tb>123 " 6.0 10.1
<tb>131 " 5.4 11.7
<tb>132 " 5.6 13.7
<tb>134 " 5.9 12.2

<tb>135 " 6.4 12.1
 <tb>136 " 5.0 9.8
 <tb>140 " 5.3 9.4
 <tb>143 " 5.9 10.1
 <tb>149 " 4.2 8.5
 <tb> _____

The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising the new compound and/or at least one solid or liquid pharmaceutical diluent or carrier.

For the preparation of pharmaceutical compositions, a 1-acyl-2-cyanoaziridine in accordance with the invention is mixed in known manner with an appropriate pharmaceutical carrier substance and formed, for example, into tablets or dragees or, with the addition of appropriate adjuvants, suspended or dissolved in water or an oil, for example olive oil, and placed in capsules. Since the active material is acid labile, the composition is provided with a coating which only dissolves in the alkaline medium of the intestines or an appropriate carrier material, for example a high molecular weight fatty acid or carboxymethyl-cellulose is mixed therewith. Examples of solid carrier materials include starch, lactose, mannitol, methyl cellulose, talc, highly dispersed silicic acids, high molecular weight fatty acids (for example stearic acid), gelatin, agar-agar, calcium phosphate, magnesium stearate, animal and vegetable fats and solid high molecular weight polymers (such as polyethylene glycols). Compositions suitable for oral administration can, if desired, contain flavoring and/or sweetening materials.

However, the active material is preferably injected. As injection medium, it is preferred to use water which contains the additives usual in the case of injection solutions, such as stabilizing agents, solubilizing agents and/or weakly alkaline buffers. Additives of this type include, for example, phosphate and carbonate buffers, ethanol, complex-forming agents (for example ethylenediamine-tetraacetic acid and the non-toxic salts thereof) and high molecular weight polymers (for example liquid polyethylene oxide) for viscosity regulation.

For treatment of humans the active material may be applied one or more times with each dose containing about 25 to 3000 and preferably 50 to 500 mg of active material.

It will be appreciated that the instant specification and examples are set forth by way of illustration and not limitation, and that various modifications and changes may be made without departing from the spirit and scope of the present invention.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ ~~COLOR~~ OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.